T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER EMBOLİZM TANISI ALAN VE HOSPİTALİZE OLAN HASTALARDA HİPOKALSEMİNİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gül Ünalan

İSTANBUL
2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER EMBOLİZM TANISI ALAN VE HOSPİTALİZE OLAN HASTALARDA HİPOKALSEMİNİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Gül Ünalan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Bahadır

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2025

ÖNSÖZ

Tez danışmanlığımı yapan, tezimi yaptığım süre boyunca benden yardımlarını ve ilgilerini esirgemeyen, her konuda desteğini hissettiren, meslek sevgisi ve sabrıyla bana örnek olan değerli hocam Prof.Dr.Ayşe BAHADIR'a

Uzmanlık eğitimim süresince, her konuda bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ve yardımları ile destek olan mevcut Klinik Şefim Prof.Dr.Sibel YURT'a ve çok değerli hocam Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZGÜL'e

Kliniklerinde rotasyon yaptığım ve eğitimime katkısı olan değerli Klinik Şeflerine,

Asistanlığa başladığım ilk günden beridir yardımlarını esirgemeyen, iyi ve kötü her günümüzde yanımızda olan çok kıymetli abim Dr.Öğr.Ü.Barış DEMİRKOL'a ve tez yazım sürecimde yanımda olan kıymetli ablam Uzm.Dr.Damla AZAKLI YAZICI'ya

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, bu zorlu asistanlık eğitim sürecini keyifli hale getiren değerli asistan doktor arkadaşlarıma,

Kliniğimizin güler yüzlü ve çok değerli hemşirelerine,

Bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan aileme,

Maddi ve manevi her türlü desteğini bana hissettiren, her zaman yanımda olan değerli eşim Dr.Gökhan ÜNALAN'a ve varlığıyla hayatımıza renk katan biricik oğlum Denizhan'a

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

Dr. Gül ÜNALAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……..…….……i
İÇİNDEKİLER……..…….ii
KISALTMALAR……..……iv
TABLOLAR……..……..v
ŞEKİLLER……..……...…vi
ÖZET…….……...vii
ABSTRACT……..……..viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ……..……1
2. GENEL BİLGİLER……..……...2
2.1. Tanım……..……...2
2.2. Epidemiyoloji……..……..2
2.3. Patofizyoloji……..……3
2.4. Kalsiyum……..……5
2.4.1. Hiperkalsemi……..……5
2.4.2. Hipokalsemi……..……..……5
2.4.3. Kalsiyum ve Pıhtılaşma……..……....6
2.5. Risk faktörleri……..……9
2.6. Klinik ve bulgular……..……...…11
2.7. Tanısal yaklaşımlar……..……11
2.7.1. Klinik tanı…….……...12
2.7.2. Radyolojik tanı……..……...13
2.7.3. Laboratuvar tanısı…….……...…14
2.8. Risk değerlendirmesi…….…….……16
2.9. Tedavi……..……....18
2.9.1. Destek tedavi……..……...18
2.9.2. Antikoagülan tedavi…….……19
2.9.3. Reperfüzyon tedavisi……..……...20
2.9.4. İdame tedavi……..…21
3. GEREÇ VE YÖNTEM…….……22
3.1. İstatistiksel Analiz……..……24
4. BULGULAR……..……...25
5. TARTIŞMA……..……33

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER……..……39
7. LİMİTASYONLAR……..……41
KAYNAKLAR…..……42
EKLER……..……48

KISALTMALAR

APTT: Akive parsiyel tromboplastin zamanı

BT: Bilgisayarlı tomografi

BNP: B-tipi natriüretik peptit

DF: Doku faktörü

DVT: Derin ven trombozu

EC: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

ERS: Avrupa Solunum Derneği

HİT: Heparin ilişkili trombositopeni

Na: Sodyum

K: Potasyum

PESİ: Pulmoner emboli ağırlık skorlaması

PTE: Pulmoner tromboembolizm

PF-4: Platelet faktör-4

PVR: Pulmoner vasküler direnç

PRO-BNP: pro-B tipi natriüretik peptit

PTZ: Protrombin zamanı

SPESİ: Basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık skorlaması

SUH: Standart Unfrakiyone Heparin

TM: Trombomodulin

VTE: Venöz tromboemboli

PE: Pulmoner emboli

TABLOLAR

Tablo-1: Hipokalsemi ve hiperkalsemi nedenleri
Tablo-2: Akut pulmoner embolide majör ve minör risk faktörleri
Tablo-3: Akut pulmoner embolide genetik ve kazanılmış risk faktörleri
Tablo-4: Wells skorlaması
Tablo-5: Modifiye Geneva skorlaması
Tablo-6: Akut pulmoner embolizmde hemodinamik instabilite kriterleri
Tablo-7: Erken mortalite risk faktörleri
Tablo-8: PESİ ve basitleştirilmiş PESİ skor hesaplaması
Tablo-9: Hestia kriterleri
Tablo-10: Mutlak ve göreceli trombolitik kontraendikasyonları
Tablo-11: Charlson komorbidite indeksi
Tablo-12: Mortalitesi olan ve olmayan hastaların demografik bilgileri, laboratuvar bulguları, klinik skorlamaları, eko bulguları için istatistiksel analizi
Tablo-13: Hastaların demografik bilgileri, ek hastalıkları, risk faktörleri, klinik risk skorlamaları, laboratuvar bulguları, eko bulguları, aldıkları tedaviler için istatistiksel analizi
Tablo-14: Hastaların demografik bilgileri, laboratuvar bulguları, klinik skorlamaları, eko bulguları için tek değişkenli analizi
Tablo-15: Hastaların demografik bilgileri, ek hastalıkları, risk faktörleri, klinik risk skorlamaları, laboratuvar bulguları, eko bulguları, aldıkları tedaviler için tek değişkenli analizi
Tablo-16: Hipokalsemisi olan ve olmayan hastaların demografik bilgileri, laboratuvar bulguları, klinik skorlamaları, eko bulguları için tek değişkenli analizi
Tablo-17: Hipokalsemisi olan ve olmayan hastaların demografik bilgileri, ek hastalıkları, risk faktörleri, klinik risk skorlamaları, laboratuvar bulguları, eko bulguları, aldıkları tedaviler için tek değişkenli analizi

ŞEKİLLER

Şekil-1 : Koagülasyon kaskadı

Şekil-2 : Akut pulmoner embolizmde klinik olasılık değerlendirilmesi

ÖZET

AKUT PULMONER EMBOLİ TANISI ALAN VE HOSPİTALİZE OLAN HASTALARDA HİPOKALSEMİNİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Pulmoner emboli kardiyovasküler hastalıklar içerisinde mortalite açısından 3.sırada yer alan bir akciğer hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda kalsiyumun koagülasyon kaskadında görev alması, platelet adezyonunda rol oynaması nedeni ile pulmoner embolide mortalite risk belirlenmesinde prognostik faktör olarak kullanılabileceği düşünülmüş olmakla birlikte bu hipotezi destekleyecek literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır**.** Bu nedenle çalışmamızda pulmoner emboli nedenli hospitalize olan hastalarda hipokalseminin mortalite üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metot: Çalışmaya ocak 2022-aralık 2023 tarihleri arasında pulmoner emboli tanısı ile hospitalize olan 214 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, fizik muayeneleri, laboratuvar bulguları, radyolojik görüntülemeleri, risk skorlamaları retrospektif olarak kayıt edildi. Otuz günlük mortaliteye etki eden faktörleri saptamak için tek ve çok değişkenli logistik regresyon analizleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 214 hastanın 109'u (%50.9) erkek idi, 38 (%17.7) hasta ex oldu. Hastaların 27 (%12.6)'sinde hipokalsemi saptanmış olup hipokalsemisi olan 4 (%10.5) hasta ex oldu. Ex olanlarda charlson indexi ($p<0.001$), nötrofil ($p=0.035$), NLR ($p<0.001$), INR ($p<0.001$), BUN ($p=0.01$), AST ($p<0.001$), ALT ($p<0.001$), trop ($p=0.004$), pro-bnp ($p<0.001$), D-dimer ($p=0.013$), pabs ($p=0.003$), pesi skoru ($p<0.001$) istatistiksel anlamlı yüksek saptanırken hb ($p<0.001$), lenfosit ($p<0.001$), albümin ($p<0.001$), arter kan gazındaki bikarbonat ($p=0.017$) düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı saptandı. 30 günlük mortalitesi olan hastalarda Charlson komorbidite indexi yüksekliği ($p<0.001$), lenfosit düşüklüğü ($p=0.017$), albümin düşüklüğü ($p=0.005$), D-dimer yüksekliği ($p<0.001$) mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak saptandı. Çalışmamızda ex olan hastalarda düzeltilmiş kalsiyum düzeyi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0.257$).

Sonuç: Hipokalseminin pulmoner embolide mortalite üzerine etkisini incelediğimiz çalışmamızda 30 günlük mortalitede hipokalsemi varlığı istatistiksel anlamlı olarak saptanmadı. Charlson komorbidite indexi yüksekliği, d-dimer yüksekliği, lenfosit düşüklüğü, albümin düşüklüğü mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak saptanmış olup pulmoner embolide prognoza etki eden faktörleri saptamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: hipokalsemi, mortalite, pulmoner emboli

ABSTRACT

EFFECT OF HYPOCALCEMİA ON MORTALİTY İN PATİENTS WHO DİAGNOSED AND HOSPİTALİZED WİTH ACUTE PULMONARY EMBOLİSM

Aim: Pulmonary embolism is a lung disease that ranks third in terms of mortality among cardiovascular diseases. Although studies have suggested that calcium can be used as a prognostic factor in determining the risk of mortality in pulmonary embolism because it takes part in the coagulation cascade and plays a role in platelet adhesion, there are not enough studies in the literature to support this hypothesis. Therefore, in our study, we aimed to examine the effect of hypocalcemia on mortality in patients hospitalized due to pulmonary embolism.

Materails and methods: 214 patients who were hospitalized with a diagnosis of pulmonary embolism between January 2022 and December 2023 were included in the study. The demographic characteristics, physical examinations, laboratory findings, radiological imaging and risk scores of the patients were recorded retrospectively. Univariate and multivariate logistic regression analyzes were performed to determine factors affecting 30-day mortality.

Results : Of the 214 patients included in the study, 109 (50.9%) were male and 38 (17.7%) patients died. Hypocalcemia was detected in 27 (12.6%) of the patients, and 4 (10.5%) patients with hypocalcemia died. In those with Ex, Charlson index ($p<0.001$), neutrophil ($p=0.035$), NLR ($p<0.001$), INR ($p<0.001$), BUN ($p=0.01$), AST($p<0.001$), ALT ($p<0.001$), trop ($p=0.004$), pro-bnp ($p<0.001$), D-dimer ($p=0.013$), pabs ($p=0.003$), pesi score ($p<0.001$) was found to be statistically significantly high, while hb ($p<0.001$), lymphocyte ($p<0.001$), albumin ($p<0.001$), and arterial blood gas bicarbonate ($p=0.017$) levels were found to be statistically significant. In patients with 30-day mortality, high Charlson comorbidity index ($p<0.001$), low lymphocyte ($p=0.017$), high D-dimer levels ($p<0.001$) and low albumin ($p=0.005$) were found to be independent predictors of mortality. In our study, the corrected calcium level was not found to be statistically significant in patients who died ($p=0.257$).

Conclusions: In our study where we examined the effect of hypocalcemia on mortality in pulmonary embolism, the presence of hypocalcemia in 30-day mortality was not found to be statistically significant. High Charlson comorbidity index, high d-dimer levels, lymphopenia, and low albumin have been found to be independent predictors of mortality, and further studies are needed to determine the factors affecting prognosis in pulmonary embolism.

Keywords: hypocalcemia, mortality, pulmonary embolism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner embolizm dünyada en sık mortaliteye neden olan akut kardiyovasküler hastalıklar arasında akut miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra 3.sırada yer almaktadır (1). Akut pulmoner emboli ; pulmoner arter ve segmentlerinin çeşitli sebepler nedeni ile trombüs materyali ile tıkanması sonucu gelişmektedir.

Hastalar asemptomatik olabileceği gibi ani kardiyak arrest şeklinde de karşımıza gelebilmektedir. En sık semptom nefes darlığı ve ani başlayan göğüs ağrısıdır. Tanıda altın standart olarak pulmoner BT anjiyografi kullanılmaktadır. Tedavi edilmemesi halinde %20-25 oranlarında akut sağ kalp yetmezliği yaparak morbidite ve mortaliteye sebebiyet vermektedir (2).

Mortaliteyi erken saptamak, prognozu ve tedavi seçeneklerini belirlemek için hastalar yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak sınıflandırılmaktadır (3). Erken mortalite risk faktörlerini belirlemek için PESİ ve sPESİ skorlaması kullanılmaktadır (4). Literatürde pulmoner emboli tanısı alan hastalarda 30 günlük mortaliteyi etkileyen risk faktörlerini inceleyen bir çalışmada hastada arteryel hipotansiyon olması, hipoksik olması, aktif kanser varlığı, sağ kalp yetmezliği gelişmiş olması 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler olarak bildirilmiştir (5).

Kalsiyum; koagülasyon kaskadında hem intrinsik hem ekstrinsik yolakta rol alması aynı zamanda trombosit fonksiyonlarını etkilediği için akut pulmoner emboli tanısı alan hastalarda mortaliteyi gösteren önemli bir belirteç olabileceği düşünülmüş olmakla beraber bu konuda literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır (6–8). Bu nedenle çalışmamızda hipokalseminin pulmoner emboli tanısı alan hospitalize olan hastalarda mortalite üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Pulmoner Tromboemboli

2.1. Tanım

Pulmoner tromboemboli (PE), pulmoner arterlerin veya segmentlerinin yüksek oranda vücudumuzdaki sistemik venlerden taşınan trombüs materyali sebebi ile veya düşük oranda hava, yağ, tümör hücresi, amniyotik sıvı, septik materyal sebebi ile değişik derece ve lokasyonlarda tıkanmasıdır. En çok popliteal, iliak ve femoral venler gibi alt extremitenin derin venöz yapılarından kaynaklanmaktadır. Genellikle pulmoner emboli; derin ven trombozu ile birlikte seyrettiği için Venöz Tromboemboli (VTE) tanımını ikisinin birlikte seyrettiği durumlarda kullanılabilmektedir. Bu terimi ilk kullanan kişi pulmoner emboli ve derin ven trombozu ilişkisini 1856 yılında açıklayan Von Virchow'dur (9).

Çeşitli klinik semptomlar ile karşımıza çıkabilen pulmoner embolizm sık görülebilen ve tedavi edilmediği takdirde mortal seyredebilen bir hastalıktır. Hastada var olan kardiyopulmoner komorbiditeler, aktif kanser varlığı ve ileri yaş yüksek mortalite ile ilişkilidir (10). Hastalık asemptomatik seyredebileceği gibi ani kardiyak arrest şeklinde karşımıza gelebilecek olup var olan komorbiditeler sebebi ile semptomlar gölgelenebilir, böylece tanıda gecikmeler yaşanabilir (8). En sık semptom nefes darlığı, göğüs ağrısı olabileceği gibi az da olsa hemoptizi ile seyredebilir. Sadece derin ven trombozu ile takipli hastalar solunumsal asemptomatik olsalar bile yaklaşık %50 oranında çekilen pulmoner bt anjiyoda pulmoner emboli tesadüfi saptanabilmektedir (11, 12).

2.2. Epidemiyoloji

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda pulmoner embolinin yıllık insidansı 39-115/100.000 olmakla beraber venöz tromboembolizm (VTE) insidansı yıllık olarak 23-269/100.000 olarak yayınlanmıştır (4, 13). Yıllık insidansı; asemptomatik seyretmesi ve tanı konulmadan kaybedilen vakalar da göz önüne alındığında yayınlanan rakamlardan çok daha fazladır.

Pulmoner emboli görülme sıklığı yaşa bağlı olarak artmaktadır (14). Özellikle 40 yaşından sonra herbir dekatta 2 katına çıkmaktadır (3). Yapılan çalışmalarda her iki cinsiyette de eşit oranda görülmekte olup kadın cinsiyette gebelik ve oral kontraseptif kullanımına bağlı olarak genç yaşlardaki kadınlarda daha fazla ortaya çıkabilmektedir (3, 15, 16). Yapılan bazı çalışmalarda beyaz ırka göre siyah ırkta pulmoner embolinin daha fazla görüldüğü Asyalılarda pulmoner embolinin daha az sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir (13, 15, 17, 18).

Gelişen teknoloji, yeni tanı yöntemleri ve hastaların farkındalığının artması üzerine tanı şansı

artmış ve mortalite önceki yıllara göre azalmaktadır. Hastalığın mortalitesi hastanın trombüs yüküne, kalpte oluşturduğu yüke, trombüsün yerleştiği lokalizasyona ve altta yatan çeşitli komorbiditelere bağlı olarak değişmektedir. Risk faktörleri tablo-1 'de gösterilmektedir (19). Tedavi edilmemesi halinde sağ kalp yetmezliğine ve pulmoner hipertansiyon gibi morbiditelere yol açmakta olup mortalite yaklaşık %20-25 civarında görülmektedir (2).

Venöz tromboembolizm (VTE) hastalarında tedavi sonrası ve ilk 2 yıllık süreç içerisinde nüks sık olarak görülmekte olup sonraki yıllarda azalmaktadır. Etiyoloji devam ettiği sürece nüks riski devam etmektedir (1).

2.3. Patofizyoloji

Trombüs oluşum mekanizması klasik olarak Virchow triadı ile yani 3 temel mekanizma ile açıklanmaktadır (11).

- Kan akımının yavaşlaması
- Vasküler endotelyal hasar (travma, enfeksiyon)
- Hiperkoagülabilite (kalıtsal hastalıklara bağlı tromboza yatkınlık)

Pulmoner tromboembolizmde gelişen patofizyolojik olaylar temel olarak 4 mekanizmaya bağlı olarak gelişir.

- Akciğerlere ulaşan embolinin boyutu ve yerleşim yeri
- Hastanın PTE öncesinde var olan kardiyopulmoner rezervi
- Hücrelerden salınan ve vazokonstrüksiyona neden olan mediatörler
- Hipoksemiye refleks olarak gelişen vazokonstrüksiyon

İmmobilite, cerrahi sonrası gibi durumlarda kan akışı yavaşlamakta, konjestif kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon gibi durumlarda venöz staz oluşmaktadır. Her iki yolakta da lokal hipoksi ve hematokrit artışı gerçekleşerek hiperkoagülabiliteye yatkınlık olmaktadır. Damarsal hasarlanma sonucunda hemostaz mekanizmaları devreye girer ve aşırı kanamanın engellenmesi için pıhtı oluşumu başlar. Öncelikle damarda vazokonstrüksiyon olur, trombosit tıkacı (pıhtı) oluşur ve oluşan pıhtının sağlam hale gelmesi için koagülasyon kaskadı aktive olur (20). Hasar bölgesindeki pıhtının büyümesi engellendikten sonra eritilmesi ve damardaki hasarın iyileşmesi sağlandıktan sonra tekrar damar içerisinde düzenli kan akımının devam ettirilmesi antikoagülan faktörler ve fibrinolitik sistem sayesinde gerçekleşmektedir. Faktör VII ve Doku Faktörü (DF) ile başlayan süreç doku faktörünün kan dolaşımı dışında yer alması nedeniyle ekstrinsik sistem olarak adlandırılır. İntrinsik sistem de burada rol alan tüm faktörlerin kan dolaşımı ya da kan içinde yer alması nedeniyle bu adı almıştır.

Her iki sistem faktör X'u aktive etmekte bu da faktör Va ile birlikte bir kompleks halinde protrombini trombine dönüştürmektedir (20, 21).

İntrinsik sistemin aktivasyonu prokoagülan reaksiyonların yanı sıra proinflamatuvar özellik gösteren bradikinin yapımını da uyarır. Trombin endotel hücresi tarafından sentezlenen Trombomodulin (TM) ile birleşerek antikoagülan özellik göstermektedir. Trombin-Trombomodulin kompleksi, protein C'yi aktive eder (22). Aktive protein C, Faktör V ve Faktör VIII'i inaktive ederek trombin oluşumunu baskılar. Ayrıca trombin de trombomodulin ile birleşerek fibrinojenin pıhtılaşmasını önler (22).

Çoğunluğuna derin bacak venlerinin sebep olduğu sistemik venlerden kopan trombüs parçaları vena cava inferior ile sağ kalbe ulaşıp buradan geçerek pulmoner arterleri tıkarlar, trombüsün boyutu ve tıkadığı alanın boyutuna göre hastalığın boyutu değişmektedir. Tıkadığı alanda hem mekanik hem fonksiyonel bozukluk yaratmaktadır. Mekanik olarak tıkanmada vücudun venöz dönüşünü bozmaktadır, fonksiyonel tıkanmada endoteli hasarlandırarak endotelde bulunan trombositlerde tromboksan, serotonin ve histamin gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olarak damar yatağında ciddi vazokonstrüksiyona yol açar (20). Aynı zamanda hipoksemiye neden olarak yine vazokonstrüksiyon mekanizmasını devreye sokmuş olur. Vazokonstrükte olan pulmoner arterin amacı tıkalı olan damarlara giden kan akışını azaltıp kan akışını açık olan tarafa yönlendirerek hipokseminin düzeltilmesini sağlamaktır. Tıkalı olan damarlara olan ventilasyon devam etmekte olup perfüzyon azalır, ölü boşluk ventilasyonu olur böylelikle ventilasyon-perfüzyon dengesizliği meydana gelir. Açık olan damarlara ulaşan fazla kan damarlarda direncin artmasına (PVR) sebebiyet vererek oksijenizasyon için yeterli zaman tanımayarak akciğerin parankim beslenmesine izin vermez (2). Artan pulmoner vasküler direnç pulmoner arterde tansiyon oluşturarak sağ kalbin afterloadını artırır (2). Sağ kalbe binen yük, trombüsün miktarı ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Pulmoner yatakta %50'den fazla tıkanıklık olması halinde sistolik pulmoner arter basıncı 40 mmHg'ye çıkar. Sol kalbe göre ince yapıya sahip olan sağ ventrikül ani basınç artışlarını tolere edemeyerek genişlemeye ve interventriküler septumda sağdan sola doğru bir deviasyona (D-shape) sebep olur (2, 11). Sol ventriküle oluşan bu basıdan dolayı yeterli doluma ulaşamaz kardiyak outputu sağlayamaz ve sistemik hipotansiyona sebebiyet verir. Sistemik hipotansiyon, pulmoner embolide ana mortalite sebeplerinden biri olup acil tedavi gerektirir.

Oksijenizasyona yeterli zamanı olmayan akciğer parankim alanlarında küçük atelektaziler oluşabilmektedir. Bu alanlar hemodinaminin bozulmasına sebebiyet vermeseler de kendilerini parankimin periferik alanlarında pulmoner enfarktlar olarak gösterebilirler.

2.4. Kalsiyum

Kalsiyum, %99 oranında iskelet sisteminde bulunurken %1 oranında intraselüler sıvıda bulunmaktadır. Plazmada bulunan kalsiyum ise %40 proteinlere bağlı: albumine (esas olarak) ve globüline bağlı, %10 kompleks formunda: Sitrat, fosfat, sülfat gibi anyonlara bağlanmış olarak ve %50 iyonize (serbest) halde bulunmaktadır. İntraselüler sıvıda ve iyonize halde bulunan kalsiyum biyolojik olarak işlevsel olan komponenttir ve ölçülebilir (23). Yalnızca iyonize kalsiyum hücre içine girebilir. Vücut sıvılarında kas kontraksiyonu, sinir fonksiyonu, kanın pıhtılaşması, kemik yapımı ve hücre içi sinyal iletimi gibi vücut işlevlerinde iyon formu önem taşır. Kalsiyum metabolizması kalsitonin, parathormon ve vitamin d tarafından düzenlenmektedir. Total kalsiyumun kandaki değeri 8.5-10.5 mg/dl arasında değişmekte olup kandaki protein konsantrasyonundan özellikle albüminden etkilenmektedir. Dehidratasyon ve hemokonsantrasyon gibi durumlarda kalsiyum yanlış yüksek çıkmaktadır. Eğer hastanın albümini >4 g/dl ise her bir 1g/dl albümin artışına 0.8 mg/dl kalsiyum azaltılırken hipoalbuminemi durumunda (<4g/dl) ise kalsiyum 0.8mg/dl artırılarak total kalsiyum hesaplanmaktadır. Ayrıca normal albümin seviyelerinde kan ph'ının asidoza kayması durumunda kalsiyumun albümine bağlanması azalacaktır kalsiyum seviyesi azalacaktır, alkaloz durumunda bağlanma artacaktır (23).

2.4.1.Hiperkalsemi

Total kalsiyum seviyesinin 10.5mg/dl üzerinde olmasına hiperkalsemi olarak adlandırılmaktadır. Hiperkalsemi başlıca primer hiperparatiroidizmde görüldüğü gibi aktif malignitesi olanlarda %30 saptanmaktadır (24). Klinik olarak halsizlik, sırt ve kemik ağrıları, nefes darlığı, böbrek taşı öyküsü, kemik fraktürü, mide ülseri, pankreatit öyküsü olarak karşımıza gelebilir. 12mg/dl üzerine çıktığında nörolojik (konfüzyon, uyuşukluk), gastrointestinal semptomlar (bulantı, karın ağrısı ve kusma), bradiaritmiler, kalp blokları görülebilir. 14 mg/dl ve üzerine ağır hiperkalsemi olarak adlandırılmaktadır ve daha çok kemik metastazlı aktif maligniteli hastalarda sıklıkla görülmekte olup acil tedavi gerektirmektedir (24). Tedavi edilmediği takdirde koma, akut böbrek hasarı, akut kalp yetmezliği, venöz trombozlar ve akut pankreatit gibi mortalite ve morbiditesi yüksek sonuçları olmaktadır (25).

2.4.2.Hipokalsemi

Total kalsiyum seviyesinin 8.5mg/dl'den düşük olmasına hipokalsemi, 7.6mg /dl altında olması ağır hipokalsemi olarak adlandırılmaktadır (26). Klinik olarak perioral uyuşukluk, el ve ayaklarda karıncalanma, tetaniler,kas krampları, dispne ,wheezing ve göğüs ağrısı olarak kendini gösterir (26). Ekg'de QT uzaması, ventriküler aritmiler görülebilmekle birlikte

konjestif kalp yetmezliğine ve inmelere neden olabilmektedir. Kronik hipokalsemi semptom vermeyebilir fakat akut ve ağır hipokalsemi varlığında nöbetler ve laringospazm görülebilmektedir (23). Hipokalsemi ve hiperkalsemi yapabilecek nedenler tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1 Hipokalsemi ve hiperkalsemi nedenleri

Hipokalsemi nedenleri	**Hiperkalsemi nedenleri**
Vitamin D eksikliği	Hiperparatiroidizm
Malabsorbsiyon	Malignite metastazları
Kronik böbrek yetmezliği	Granülomatoz hastalıklar(sarkoidozis, berilyozis, tüberküloz)
Karaciğer yetmezliği	Vitamin D intoksikasyonu
Hipoparatiroidizm	Tirotoksikoz
Paratiroidektomi	Adrenal yetmezlik
Rabdomiyoliz	Feokromasitoma
Tümör lizis sendromu	Akut böbrek yetmezliği
Akut pankreatit	
Osteoblastik metastazlar	
Meme ve prostat ca	

2.4.3. Kalsiyum ve Pıhtılaşma

Kalsiyum, trombosit membranındaki fosfolipidler arasında bağ kurduğu için hemostazın vazgeçilmez bir elemanıdır, trombosit aktivasyon ve agregasyonu için gereklidir. Aynı zamanda koagülasyon kaskadının tüm basamaklarında büyük bir rol oynamaktadır.

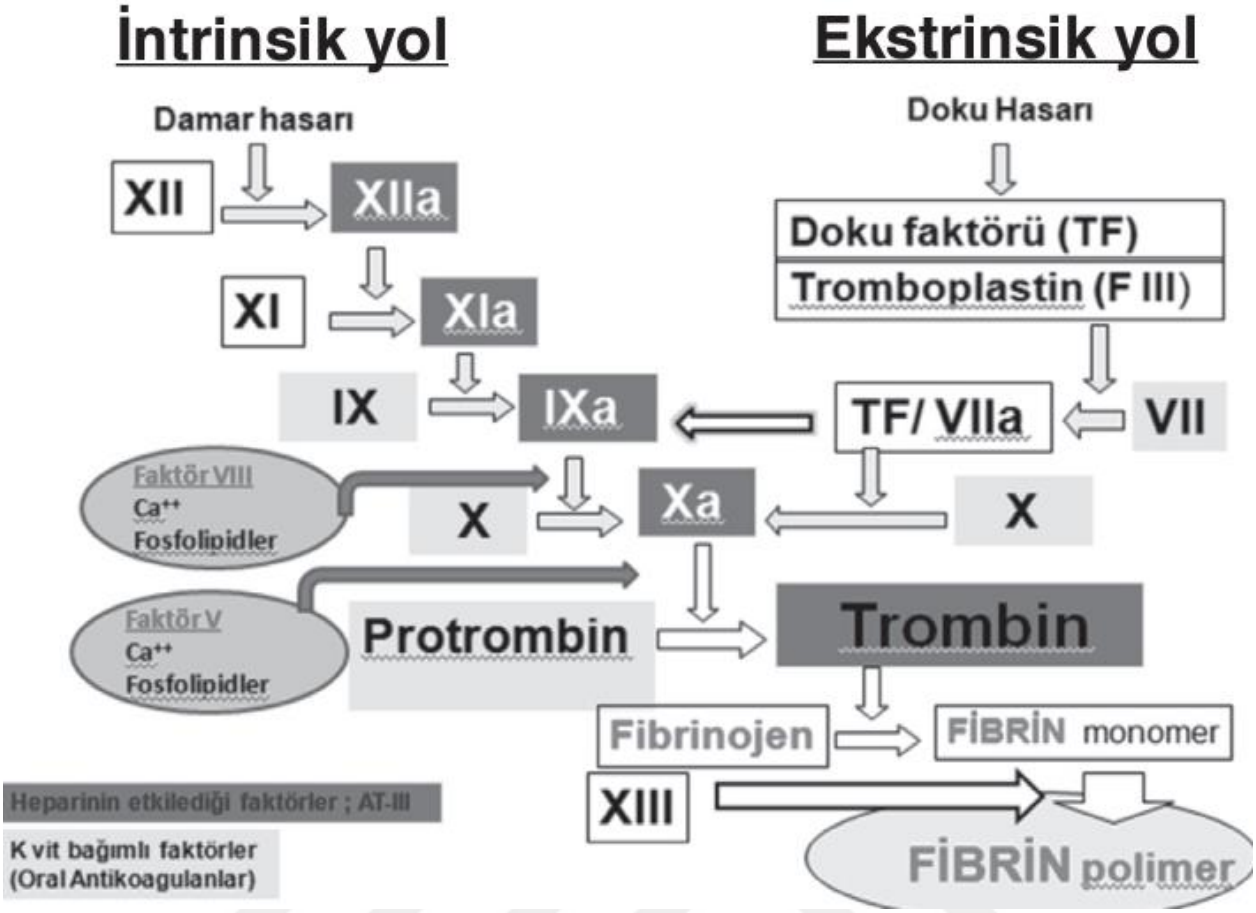
Trombositte çeşitli hücre içi olaylar kalsiyum iyonu konsantrasyonu tarafından modüle edilir. Hücre içi kalsiyumun artması trombositlerin uyarılması üzerine bir dizi aktivasyona yol açar. Trombositlerin damar hasarlanması sonucu açığa çıkan kollajene ve von willebrand faktöre yapışması trombosit aktivasyonunu başlatır (27). Aktive olan trombositlerden güçlü vazokonstrüktör olan tromboksanA_2 salınır ve ADP salınımını uyarır, trombosit membranında bulunan tromboksan reseptörüne bağlanarak hem hasarlı bölgeye trombosit akışını hem de trombosit tıkacının büyümesini sağlar (28). Bu süreç hücre içi kalsiyumun artmasına neden olur. Hücre içi kalsiyum artışı trombositin şeklinin değişmesine, granül salınımına ve trombosit toplanmasını sağlar. Aktive olan trombosit membranından pıhtılaşma faktör kompleksinin aktive olmasını destekleyen anyonik bir fosfolipid olan fosfatidilserin eksprese edilir. Bir kere aktive olan pıhtılaşma faktör komplexi trombin oluşumunu ciddi derecede artırarak hem fibrinojenden fibrin oluşumunu hem de trombosit aktivasyonunu tetikler ve

trombosit tıkacının genişlemesini sağlar. Aktive olan trombositler aynı zamanda faktör V, faktör VIII, faktörXI ve faktör XIII'ün aktivasyonunu artırırak fibrin tıkaç oluşumuna katkı sağlar (12).

Kalsiyum; çoğu pıhtılaşma faktörünün konformasyonu, pıhtılaşmadaki çeşitli enzimatik olaylarda bağlayıcı ve kofaktör olarak işlem yapar. Trombosit membran yüzeyinde yer alan tenaz ve protrombinaz isimli enzim komplexi kalsiyuma bağlıdır, serin proteazlar ve asidik membran fosfolipitleri üzerindeki yüklü gruplar arasında bağlayıcı bir role sahiptir. K vitaminine bağlı olan bu enzimler kalsiyum ile stabilize edilmezlerse asidik fosfolipidler ile etkileşemezler.

Koagülasyon; K vitamini ilişkili enzim kompleksi ve kalsiyum bağımlı anyonik fosfolipid tabaka aktivasyonu ile oluşur. Trombosit membranından eksprese edilen fosfatidilserin; K vitamini ilişkili enzim komplekslerine anyonik bir yüzey sağlar. Bu kompleksler hücreden kana doku faktörünün salgılanmasına neden olur. Doku faktörü faktör VII ile bağlanır, faktör VII otoaktivasyona uğrar ve ekstrensek tenaz kompleksini oluşturur (29). Ekstrensek tenaz , faktör Xa tarafından aktive edilen faktör IX ve faktör X'un güçlü aktivatörüdür. Aktivasyon ile birlikte faktör IXa ve faktör Xa intrinsik tenaz ve protrombinaz gibi hizmet eder. Faktör IXa anyonik membran yüzeyinden faktör VIIIa'ya kalsiyum bağımlı şekilde intrinsik tenaz kompleksini oluşturmak için bağlanır. Trombin aynı zamanda kalsiyum altında von willebrand faktör ile bağlı şekilde bulunan faktör VIII'ün von willebrand faktörden serbestleşmesini ve aktive olmasını sağlar. Faktör Xa fosfolipid membran yüzeyinde yer alan kofaktörü faktör Va'ya bağlanarak protrombinaz kompleksi oluşturur. Bu olay kalsiyum bağımlıdır. Protrombinaz protrombini parçalayarak trombin haline getirir (12).

Faktör XIII; kalsiyum varlığında trombin tarafından etkinleştirilir ve kovalan çapraz bağlanarak fibrin pıhtısını kararlı hale getirir. Antitrombin ve diğer inhibitörler gibi aktive protein c de kalsiyum seviyesinden etkilenmektedir. Kalsiyum aynı zamanda Faktör 4 (IV) olarak da görev yapmaktadır (30). Literatürde yapılan çalışmalarda hipokalseminin koagülasyon kaskadını bozarak kanamaya yatkınlık oluşturduğu bildirilmektedir (14, 31).



Şekil-1 Koagülasyon kaskadı

2.5. Risk Faktörleri

Daha önceden bahsedilen virchow tiradındaki 3 mekanizmaya sebebiyet verebilen risk faktörleri edinsel ve kalıtsal olarak gruplandırılmaktadır (Tablo 3) (3).

Akut pulmoner emboliye neden olabilecek majör ve minör risk faktörleri tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2 Akut pulmoner embolide majör ve minör risk faktörleri tablosu (19)

Majör risk faktörleri (>10 kat)	**Orta risk faktörleri (2-9 kat)**	**Zayıf risk faktörleri (< 2kat)**
Alt extremitede kırık	Artroskopik diz cerrahisi	Üç günden fazla yatak istirahati
Kky veya af nedenli hastanede yatmak (son 3 ayda)	Otoimmün hastalık	Diyabetes mellitus
Kalça veya diz protezi	Kan transfüzyonu	Arteriyel hipertansiyon
Majör travma	Santral venöz kateter	Uzun süre hareketsiz oturmak
Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü	İntravenöz kateterler	İleri yaş
Geçirilmiş vte	Kemoterapi	Laparoskopik cerrahi
Spinal kord hasarı	Kky veya solunum yetmezliği	Obezite
	Eritropoez uyarıcı ajanlar	Gebelik
	Hormon replasman tedavisi	Variköz venler
	İn vitro fertilizasyon	Venöz kateterler
	Oral kontraseptif kullanımı	
	Postpartum tedavi	
	Enfeksiyon	
	İnflamatuar barsak hastalıkları	
	Aktif kanser	
	Paralitik inme	
	Süperfisiyal ven trombozu	
	Trombofili	

Tablo-3 Akut pulmoner embolide genetik ve kazanılmış risk faktörleri (3)

Genetik risk faktörleri	Çevresel risk faktörleri
Faktör V Leiden mutasyonu (aktive protein c direnci)	Alt extremite kırığı
Protrombin G20210A mutasyonu	Kalça ve diz protezi
Protein C eksikliği	Majör cerrahi
Protein S eksikliği	Majör travma
Antitrombin III eksikliği	Miyokard enfarktüsü
Hiperhomosisteinemi	Spinal kord yaralanması
Faktör VIII artışı	İmmobilizasyon
Konjenital disfibrojenemi	Konjestif kalp yetmezliği
Antikardiyolipin antikorları	Kemoterapi
Plazminojen eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı
Faktör VII eksikliği	Östrojen tedavisi
Faktör IX artışı	Kanser
	İnme
	Şişmanlık
	İleri yaş
	Gebelik
	Santral venöz kateter
	Polistemi vera
	Uzun süreli seyahat
	Nefrotik sendrom

Çevresel Faktörler

Venöz tromboembolizme en çok yatkınlık yapan çevresel faktörler majör travma ve geçirilen majör cerrahilerdir özellikle alt extremite kırıkları güçlü provokatiftir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanılan hormon replasman tedavileri, oral kontraseptiflerin kullanımı, normal doğum ve sezaryen doğum gibi majör abdominal cerrahi operasyonlar venöz tromboembolizme neden olmaktadır (15, 16). Aktif kanser hastalığı güçlü bir risk faktörü olmakla birlikte özellikle gastrointestinal sistem maligniteleri, akciğer kanseri ve hematolojik maligniteler yüksek risk oluşturmaktadır (32). Sigara kullanan, obezitesi olan, diyabet ve hipertansiyon tanısı alan hastalar kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık oluşturdukları için venöz tromboembolizm görülme sıklığı yüksektir. Yapılan diğer çalışmalarda ise düşük sosyoekonomik şartlarda yaşayanlarda, evli olmayanlarda, sürekli otururarak çalışmak durumunda olan meslek gruplarında ve ilginç olarak majör depresyon tanısı almış hastalarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır (3).

Kalıtsal faktörler

Türk Toraks Derneği 2021 Pulmoner embolizm rehberine göre;

40 yaşından önce VTE atağı geçiren ve nedeni bulunamayan

Tekrarlayan tromboembolik hadiseleri olan

Ailede VTE öyküsü olan

Vücudun beklenmedik bölgelerinde tromboembolik hadiseler yaşayan hastalarda

Kalıtımsal faktörler araştırılması gerekmektedir (3). Dünyada en çok görülen kalıtımsal defekt Faktör V Leiden mutasyonu olup bunu protrombin mutasyonu takip etmektedir (9). Bu mutasyonları taşıyan hastalarda heterozigot ve homozigot olma ihtimallerine göre tromboza yatkınlıkları değişmektedir. Yapılan çalışmalarda heterozigot %15 risk içerirken, homozigot bir mutasyonda %80 oranında risk ile takip etmektedir. Ülkemizdeki en sık görülen mutasyon Faktör V Leiden mutasyonu olup dünya verileri ile uyumludur (33). Bu iki mutasyonun yanında protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin III defekti de prokoagülan kalıtımsal defektler arasındadır (9). Bunların yanında yapılan diğer çalışmalarda otoimmün hastalıkların da VTE riskini arttırdığı tespit edilmiş olup özellikle kadınlarda tekrarlayan abortuslarla seyreden antifosfolipid antikor sendromu, sistemik lupus hastalığı, vaskülitik sendromlar bu hastalıklar arasında yer almaktadır (9).

2.6. Klinik Bulgular

Pulmoner embolizm klinik olarak asemptomatik seyredebileceği gibi ani kardiyopulmoner arrest gelişimine uzanan geniş bir semptom yelpazesine sahiptir ve en çok dispne ve göğüs ağrısı ile görülmektedir. Pulmoner embolinin lokalizasyonu, miktarı, hastanın kardiyopulmoner rezervine ve var olan komorbiditelere bağlı olarak semptomlar değişkenlik göstermektedir. Daha az sıklıkla karşımıza çıkan plöretik göğüs ağrısı ve hemoptizi çok nadir görülmekle birlikte distal emboliler nedenli oluşan pulmoner infarktüslerden kaynaklanmaktadırlar. Senkop ve ani desatürasyon gibi bulgular pulmoner embolinin masif düzeyde olduğunu damar yatağının %50'den fazla tıkandığını ve azalmış kardiyak rezervin göstergesidir (34).

2.7. Tanısal Yaklaşımlar

Tanıda altın standart yöntem pulmoner arter fazında çekilen bt anjiyografide dolum defektinin gösterilmesi olup hemodinamik instabilitesi olan , kronik böbrek yetmezliği ve kontrast madde alerjisi gibi bt anjiyografinin çekilmeye uygun olmayan hastalarda ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, ekokardiyografi gibi alternatif tanı yöntemleri mevcuttur (35).

2.7.1. Klinik tanı

Takipne, taşikardi, göğüs ağrısı ve dispne gibi semptomlar pulmoner emboliye bağlı semptomlar non spesifik olması nedeniyle pulmoner embolide klinik şüphe varlığında klinik olasılığı gösteren skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Wells skorlaması hem yatan hem ayaktan hastalarda, Modifiye Geneva skorlaması ise sadece ayaktan hastalarda kullanılır (35).

Tablo-4 Wells skorlaması (3)

Maddeler	Puan
Önceki pte veya dvt öyküsü	1,5
Kalp tepe atımı>100/dk	1,5
Son 1 ayda operasyon veya immobilizasyon	1,5
Hemoptizi	1
Aktif kanser	1
Dvt klinik belirtileri	3
Alternatif tanı yokluğu	3

Wells skorlamasındaki puanlamaya göre (tablo-4) düşük, orta ve yüksek klinik olasılık olarak sınıflandırılmaktadır. 0-2 puan düşük olasılık, 2-6 orta olasılık, 6 ve üzeri puan yüksek olasılık olarak adlandırılır.

Tablo-5 Modifiye Geneva Skorlaması (19)

Maddeler	Puan
>65 yaş	1
Daha önceden dvt veya pte öyküsü	3
1 hafta içinde cerrahi veya ekstremite fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser	2
Tek taraflı alt extremite ağrısı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dk Kalp hızı: >95/dk	3 5
Palpasyon ile bacakta ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4

Tablo-5'e göre 0-3 puan düşük olasılık, 4-10 puan orta olasılık, 11 ve üzeri puan ise yüksek olasılıklı olarak adlandırılır (19).

2.7.2. Radyolojik tanı

Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi, pulmoner emboli tanısında tamamen doğal olabileceği gibi lokal alanlarda damarlanma azalması (westermark işareti), tek taraflı diyafragmada yükselme, özellikle distal pulmoner embolisi olan hastalarda plevral efüzyon ve tabanı plevraya bakan tepesi apexe bakan üçgen şekilli konsolidasyon alanları (hampton hörgücü), pulmoner konusta belirginleşme gibi lezyonlar görülebilmektedir. Akciğer grafisinin sağ ventrikül hipokinezisi olan hastalarda kardiyomegaliyi gösterme sensitivitesi %48 spesifitesi %63, pulmoner arter genişlemesini gösterme sensitivitesi %38 spesifitesi %76 bulunmuştur (36).

EKG-EKO

Ekg'de görülen en sık pulmoner emboli bulgusu sinüs taşikardisi olmakla birlikte non spesifik bir bulgu olup bununla birlikte voltaj düşüklüğü, sağ aks sapması, sağ dal blokları ve spesifik olarak birinci derivasyonda görülen S1Q3T3 paterni tanıda yardımcı olabilmektedir (11, 37). Ekokardiyografide pulmoner embolinin derecesine göre tamamen normal olabileceği gibi eğer sağ kalp boşluklarını etkilemiş ise sağ kalpte dilatasyon, interventriküler septumun sola deviasyonuna bağlı görülen D-shape, pulmoner arter sistolik basıncında artma ve triküspit kapakta oluşan yetmezlik akımı, sağ kalpte direkt olarak trombüs vizüalizasyonu tanıda yardımcıdır ve bozulmuş ejeksiyon ve kontraktiliteyi gösterir (2, 38). Ekokardiyografide sağ kalp yüklenme bulguları gözlenen hastalar risk sınıflamasında yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (11, 38, 39). Şok veya ani kardiyopulmoner arrest tablosu ile acil servise getirilen hastalarda pulmoner emboli kuşkusu halinde tanısal algoritmada EKO önerilmektedir (38, 39).

Pulmoner BT Anjiyografi

Günümüzde tanıda altın standart olarak kullanılmakta olup ana pulmoner arterlerden subsegmenter arterlere kadar tüm alanlardaki embolileri gösterirken akciğerin kendi dokusunun ve kalbin tüm yapılarını da görüntüleyebilmektedir. Pulmoner embolinin olduğu alanda dolum defekti tanıyı koymamızı sağlarken trombüsün akut mu yoksa kronik mi olduğunu da saptamamızı sağlar (35). Kronik pulmoner emboliler damar ile geniş açı yapıp damar duvarında daralmaya sebep olurken akut emboliler daha dar açı yapar ve pulmoner arterin ani genişlemesine sebep olur (19). BTPA çekilmeden önce hastanın kontrast madde alerjisi olup olmadığı ve var olan böbrek yetmezliğine dikkat edilmesi gerekmektedir. Pulmoner bt anjiyonun pulmoner emboliyi gösterme sensitivitesi %96 spesifitesi %89'dur (40).

Akciğer Sintigrafisi

Pulmoner vasküler anatomiye uygun olarak en az bir segment veya iki alt segmentin V/P uyumsuzluğu pulmoner emboli tanısını doğrulamaktadır (35). Pulmoner emboliyi saptamada sensitivitesi %96 spesifitesi %96'dır (41). Hastanın bilinen amfizem, bronşiektazi, akciğer apsesi, malignite, fibrozis gibi akciğer hastalıkları mevcut ise bazı alanların eski defektlerine bağlı ventilasyonu ve perfüzyonu sonucunu etkileyeceği için tanıyı desteklememektedir. Bu sebeple BTPA kadar duyarlı bir tanı yöntemi değildir. Radyasyon ve kontrast madde içermemesi özellikle hamilelerde, kontrast maddeye anafilaksi gösterenlerde, ağır böbrek yetmezliği olan ve kontrast nefropatisi gelişen hastalarda güvenle kullanılan tanı yöntemidir.

Alt Extremite Doppler USG

Akut pulmoner embolinin yapılan çalışmalarda %80 oranında alt extremitenin derin venlerinden kaynaklandığı saptanmıştır ve %70 oranında birlikte seyrettikleri kanıtlanmıştır (3). BTPA ve V/P sintigrafisinin çekilemediği durumlarda EKO'da sağ kalp yüklenme bulguları yoksa ve hastanın doppler ultrasonunda DVT saptanmamış ise pulmoner emboli olasılığı düşük olarak kabul edilmektedir.

2.7.3.Laboratuvar tanısı

Arter Kan Gazları

Pulmoner emboli tanısı alan hastalarda arter kan gazları ağırlık şiddetine bağlı olarak normal olabileceği gibi resipratuvar alkaloz hipokapni hipoksemi sık görülmektedir. Resipratuvar alkaloz başka hastalıklarda da görülebileceği için spesifik bir belirteç olmayıp tanıda yardımcı olmaktadır (42).

Troponin-BNP

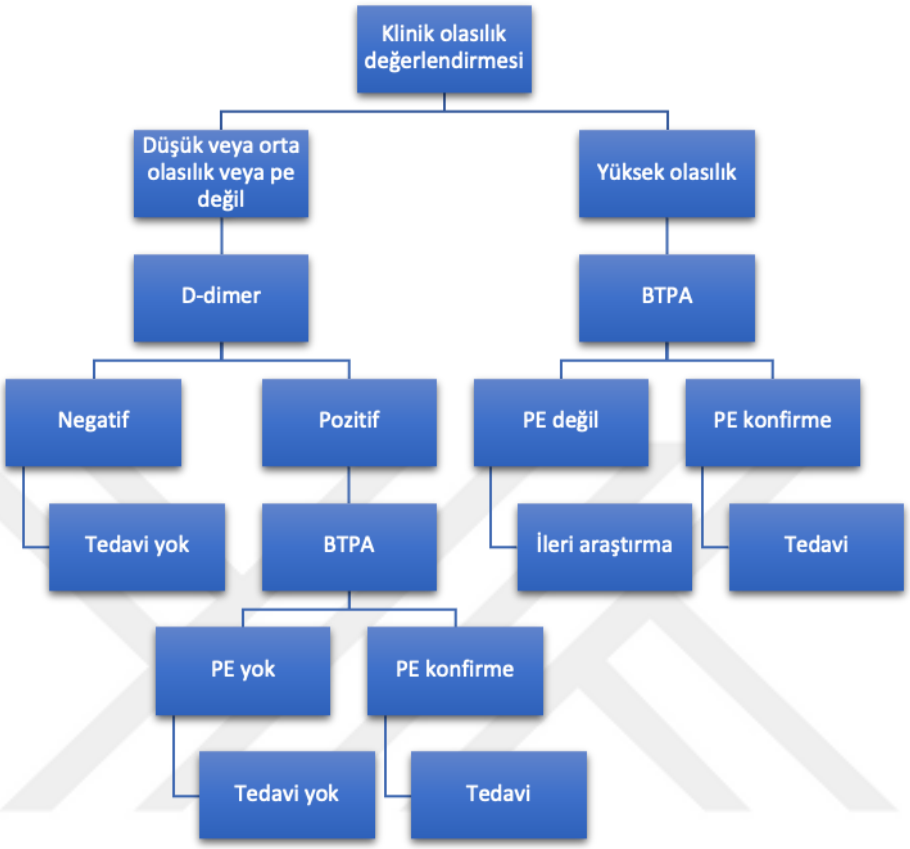
Troponin artışı sağ kalbe binen ön yükün arttığı mikroinfarktüslerin oluştuğunu, sağ kalbin fonksiyonlarının bozulduğunu gösterirken pro-bnp artışı yine sağ kalbin miyokardının gerildiği ve hipoksemiye uğradığının göstergesidir. Her iki belirteç de kalp yetmezliği, travma, rabdomiyoliz gibi diğer hastalıklarda da yükseldiği için tanıda nonspesifik bir belirteçtir. Cut off değeri yapılan meta-analiz çalışmalarında pro-bnp için 500 pg/ml , troponin için 14pg/ml olarak bildirilmektedir (43, 44). Sağ kalp fonksiyon bozukluğunu göstergesi olmaları sebebi ile kötü prognostik faktör olarak kabul edilir ve pulmoner embolinin ağırlık derecesinde yol göstericidir (38, 39).

D-dimer

Fibrinolitik sistemin bir parçası olan d-dimer trombüslerden salınan fibrin yıkım ürünüdür (35). D-dimer pozitifliği; kanser, enfeksiyon, cerrahi operasyon, travma, gebelik gibi durumlarda da vücuttan salgılanabileceği için non spesifiktir. Yaş ile beraber ise eşik değeri

“yaş x 10 µg/L” şeklinde hesaplanarak bulunur. Wells skoru düşük ve orta olasılıkta saptanan hastalarda negatifliği pulmoner embolizm tanısını dışlamaktadır.

Yüksek klinik şüpheli vakalarda negatifliği var olan hastalığı dışlamamaktadır.



Şekil-2 akut pulmoner embolizmde klinik olasılık değerlendirilmesi (19)

Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda klinik olarak olasılık değrlendirildikten sonra hastalarda tanı algoritması şekil-2 de görülmektedir.

2.8. Risk Değerlendirmesi

Pulmoner emboli tanısı almış hastalarda risk değerlendirmesi yapılması hastalığın prognozunu, erken mortalite riskini ve uygulanacak tedavi yönünü göstermesi (antikoagülan mı yoksa trombolitik mi) açısından kritik öneme sahiptir. Hastalar kardiyak arrest, obstrüktif şok veya persistan hipotansiyon tablosunda görülebilir. Tanımlamalar tablo 6'da yer almaktadır.

Tablo-6 Akut pulmoner embolizmde hemodinamik instabilite kriterleri (19)

Kardiyak arrest	**Obstrüktif şok**	**Persistan hipotansiyon**
Kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi	Sistolik kan basıncı < 90mmhg veya yeterli sıvı replasmanına rağmen >90mmhg'da tutmak için vazopressör gereksinimi Ve birlikte uç organ hasarı	Sistolik kan basıncı <90mmhg veya sistolik kan basıncında 40mmhg'dan fazla düşüş (15 dakikadan uzun süren ve yeni başlamış aritmi, hipovolemi ve sepsis ile açıklanamayan)

Hastanın hemodinamik stabilitesine göre değerlendirildikten sonra pesi, eko bulguları ve kardiyak biyobelirteçlere göre 30 günlük mortaliteyi öngören risk değerlendirilmesi yapılmaktadır. Buna göre hastalar masif, submasif ve nonmasif olarak değerlendirilmektedir. Risk değerlendirmesine göre sınıflama tablo-7'de görülmektedir.

Tablo-7 Erken mortalite risk değerlendirmesi (19)

30 günlük mortalite	**Hemodinamik instabilite**	**PESİ sınıf III-IV veya sPESİ>1**	**TTE veya BTPA'da ventrikül disfonksiyonu**	**Artmış kardiyak troponin**
Yüksek	+	+	+	+
Orta yüksek	-	+	+	+
Orta düşük	-	+	+/-	+/-
Düşük	-	-	-	-

PESİ skoru bahsedilen önemli parametrelerin kombinasyonundan oluşmaktadır (tablo-8) (4).

Tablo-8 PESİ skoru ve basitleştirilmiş PESİ skor hesaplaması (19)

Değişken	Orijinal PESİ	Basitleştirilmiş PESİ
Yaş>80	Yaş/yıl	1
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser	+30	1
Kalp yetmezliği öyküsü	+10	1
Kronik akciğer hastalığı	+10	1
Kalp hızı>110/dk	+20	1
Sistolik kan basıncı <100mmhg	+30	1
Solunum hızı 30/dakika <	+20	
Vücut ısısı < 36C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Spo2 < %90	+20	1
	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

PESİ skoru I ve II olan hastalar ayaktan antikoagülan tedavi ile izlenebileceği gibi III ve IV olan hastalar 30 günlük mortaliteleri yüksek olması nedenli yatırılarak gözlem altında tutulmalıdır (3). PESİ ve sPESİ skorlaması arasında 30 günlük mortaliteyi belirlemeleri açısından yapılan çalışmada her iki skorlama da benzer bulunmuş olup birbirlerine bir üstünlükleri saptanmamıştır (19).

Yüksek Riskli Hastalar

Tüm pulmoner emboli vakaları arasında görülme olasılığı %5'ten azdır (3, 11). Masif pulmoner emboli sınıfına giren bu hastalarda akut sağ kalp yetmezliği gelişmiş erken mortalite riski yüksek olup reperfüzyon tedavisi yapılmaması halinde kardiyovasküler kollapsa neden olmaktadır (11, 34).

Orta Riskli Hastalar

Tüm pulmoner emboli vakaları arasında %25-55 oranında görülmektedir (3, 11).

Sağ kalp fonksiyonları bozulmuş fakat hemodinamik instabilite gelişmemiş hastalardır (11).

Bu gruptaki hastalarda antikoagülan tedavi yeterli olmakla birlikte sağ kalp fonksiyonları etkilendiği için reperfüzyon tedavisi açısından yakın izlenmelidir.

Düşük Riskli Hastalar

Sağ kalp fonksiyonları korunmuş, hemodinamik açıdan stabil seyreden ve hastalığın başından itibaren erken mortalite riski %1 olması sebebi ile ayaktan antikoagülan tedavi ile izlenebilecek hastalardır.

2.9. Tedavi

Akut pulmoner emboli tanısı konulduktan sonra hastaların hemodinamik stabilitesine bakılır . PESİ ve basitleştirilmiş PESİ skoruna göre düşük risk grubundaki hastalarda yatış ve ayaktan tedavi için HESTİA kriterleri (tablo-9) kullanılmaktadır. Bu kriterlerden biri bile yoksa hasta ayaktan antikoagülan tedavi ile izlenebilmektedir. Bu hastalar 30 günlük mortalitesi düşük hastalardır (35).

Tablo-9 Hestia kriterleri (3)

Hestia kriterleri	
Hasta hemodinamik olarak unstabil mi?	Evet / Hayır
Tromboliz veya embolektomi gerekli mi?	Evet / Hayır
Aktif kanama veya kanama için yüksek risk?	Evet / Hayır
Oksijen satürasyonu > %90 olabilmesi için 24 saatten fazla oksijen desteği?	Evet / Hayır
>24 saat intravenöz ağrı kesici gerektiren şiddetli ağrı?	Evet / Hayır
Pulmoner emboli antikoagülan tedavi sırasında mı tanı aldı	Evet / Hayır
>24 saat hastanede tedavi için medikal veya sosyal neden	Evet / Hayır
Hasta <30ml/dakika kreatin klerensine mi sahip?	Evet / Hayır
Hasta ağır karaciğer yetmezliğine mi sahip?	Evet / Hayır
Hasta gebe mi?	Evet / Hayır
Dokümente edilmiş heparin ilişkili trombositopeni hikayesi var mı?	Evet / Hayır

2.9.1. Destek Tedavi

Hipotansiyon durumunda sıvı desteği verilmelidir fakat sıvıya yanıt olmayan hipotansiyon durumunda daha fazla volüm yükü vermek sağ kalbin ön yükünü artırarak sağ kalp disfonksiyonunu ilerletir ve kliniğin daha da kötüleşmesine sebep olabilir. Bunun yerine vazopressör ajanların kullanılması önerilmektedir .(11)

Ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğundan dolayı hipoksemi ve solunum yetersizliği gelişebilmektedir. Hipoksemi durumunda pulmoner vasküler direncin artması ve sağ kalbe yük binmesi sebebi ile nazal kanül veya uygun basit maskeler ile oksijen saturasyonu %92 ve üzerinde tutulması sağlanmalıdır. Oksijen desteği sağ kalbe binen yükü hafifletecektir.

Nazal kanul ve maskeler ile oksijen desteği yeterli gelmeyen hastalarda non-invaziv ve invaziv mekanik ventilatörler devreye girebilir. Yine mekanik ventilatörün de yeterli gelmediği hemodinamik instabil hastalarda ECMO uygulanabilmektedir (11).

2.9.2. Antikoagülan Tedavi

Pulmoner emboli tedavisinin en önemli kısmını oluşturmaktadır.Antikoagülan ajanlar var olan pıhtıyı eritmek için değil pıhtının ilerlemesini önlemek, tekrarlamasını önlemek için kullanılmaktadır. Önerilen antikoagülan tedavi süresi en az 3 aydır (3).

Standart Unfraksiyone Heparin (SUH)

Masif pulmoner emboli hastalarında reperfüzyon tedavisi sonrası ve cerrahi embolektomi yapılacak hastalarda parenteral kullanılmaktadır (45).

SUH; bağlandığı anti-trombinin etkinliğini arttırarak etki göstermektedir. Anti-trombin; trombin (Faktör 2), Faktör 10a, Faktör 9a, Faktör 11a ve kallikreini inhibe ederek antikoagülan etki sağlar.

Kanama riski daha düşük olup protamin sülfat ile nötralize edilebilmektedir. Aynı zamanda kandan aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aptt) ile kontrol edilebilmesi açısından DMAH'lara göre daha güvenlidir. Başlandıktan 1-5 gün içinde benign trombositopeni gelişebileceği gibi, 5-15 gün içinde HİT (heparin ilişkili trombositopeni) gelişebilir.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Antitrombin yolağında Faktör 10a'yı inhibe ederek antikoagülan görevi yapmaktadır (45). Aptt veya ptz uzaması yapmamaları nedeni ile kullanımı esnasında monitorizasyona gerek yoktur (46). Subkutan yolla ve kiloya göre hesaplanarak uygulanmaktadır. Kreatin klirensi <30 altında olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır (45). Hastane dışında da kullanıma uygundur. SUH kullanımı ile görülen HİT, osteoporoz ve kanama gibi yan etkiler daha az görülmektedir (46).

Fondaparinuks

Aktif faktör10a'nın sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Platelet Faktör 4 (PF4) ile etkileşimi olmadığı için trombositopeniye neden olmamaktadır (45). Günde tek doz subkutan uygulanır. Heparin kullanımı sonrası HİT gelişen hastalarda kullanılabilmekle birlikte ülkemizde ortopedik cerrahi profilaksisinde endikasyonu mevcuttur.

Vitamin K Antagonisti

Pratikte en sık kullanılan antikoagülan molekül warfarindir. Vitamin K antagonistidir. Faktör 2,7,9,10 inhibisyonu antikoagülan etkisini sağlarken; protein C ve S inhibisyonu prokoagülan etki yapar. Akut dönemde prokoagülan etkisi ön planda olduğu için idame tedaviye daha uygun bir ajandır. Oral yoldan kullanılır ve protrombin zamanı (PTZ-INR) monitorizasyonu

gerekmektedir (2-3 arasında olmalıdır) (19). Gebeliğin ilk 3 ayında teratojendir. En sık yan etkisi kanamadır ve nadir olarak da cilt nekrozu yapmaktadır.

Direkt Oral Antikoagülanlar

Direkt faktör10a inhibitörleridir. Trombini inhibe eden Dabigatran iken, Faktör Xa'yı inhibe edenler ise Apiksaban, Betriksaban, Edoksaban, Rivaroksaban olarak sıralanabilir ve antidotları bulunmaktadır. Apiksaban ve rivaroksaban akut ve idame tedavide başlanabilirken edoksaban ve dabigatran sadece idame tedavide önerilmektedir. Warfarine göre kanama riski daha düşüktür ve daha güvenlidir. Etkinlik açısından yapılan çalışmalarda anlamlı farklılık saptanmamış olup maliyeti warfarine göre yüksektir (45). Gastrointestinal sistem malignitesi veya kanaması olan ve mekanik protez kalp kapağı olan hastalarda önerilmemektedir.

2.9.3. Reperfüzyon Tedavisi

Akut sağ kalp yetmezliği gelişmiş, hipotansiyon, kardiyojenik şok ve kardiyopulmoner arrest gelişmiş masif pulmoner emboli hastalarında hayat kurtarıcı olup endikasyonu olan hastalarda ivedilikle başlanmalıdır (11). Sistemik trombolitik olarak kullanılan ajanlar alteplaz tenekteplaz ve ürokinaz olup klinik pratiğimizde alteplaz kullanılmaktadır. Alteplaz, rekombinant doku plazminojen aktivatörüdür ve plazminojenden plazmini oluşturur, plazmin de fibrinojen ve fibrini parçalayarak trombüsün yıkımını sağlayarak reperfüzyon tedavisi yapar (11). Akut pulmoner embolide kullanımı olduğu gibi iskemik inme ve akut myokard infarktüs vakalarında da kullanıma uygundur (34). En ciddi yan etkisi kanama olduğundan dolayı verilmeden önce kontraendikasyon tablosuna bakılması gerekmektedir (tablo-10) (19).

Tablo-10 Mutlak ve göreceli trombolitik kontraendikasyonları

Mutlak Kontraendikasyonlar	Göreceli Kontraendikasyonlar
Aktif kanama varlığı	Son 6 ay içinde geçici iskemik atak
Kanama diyatezi	Gebelik ve postpartum dönemin ilk haftası
Aktif intrakranial kanama varlığı/şüphesi	Baskı uygulanmayacak girişim yerleri
Hemorojik veya nedeni bilinmeyen inme	Travmatik resüsitasyon
Son 6 ay içinde iskemik inme	Refrakter hipertansiyon (sistolik >180mmhg)
Santral sinir sistemi tümörleri	İlerlemiş karaciğer hastalığı
İntrakranial A-V malformasyonlar	Enfektif endokardit, diyabetik retinopati
Son 3 haftada majör travma/cerrahi/kafa travması	Aktif peptik ülser
Son 1 ayda gastrointestinal sistem kanaması	Geçirilmiş iç kanama
	Oral antikoagülan tedavi

Sistemik trombolitik tedavi kriterlerini sağlamamış veya sistemik tedavi almasına rağmen tekrardan sağ kalp yetmezliği tekrar gelişmiş hastalarda kateter ile veya cerrahi embolektomi uygulanabilmektedir (11, 34). Sağ kalp kateterizasyonu yöntemi ile pulmoner artere kateter yerleştirerek uygulanan bir yöntemdir. Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu proksimal DVT'li PE hastalarında veya yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan venöz embolileri saptanan hastalarda vena kava inferior'a filtre takılması önerilir.

2.9.4. İdame Tedavi

Pulmoner embolinin akut tedavi sonrası belirli süre rekürrensi ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişimini engellemesi için antikoagülan kullanımına verilen isimdir. Geçici risk faktörü varlığında PTE tanısı alan hastalarda 3 ay; risk faktörü olmadan PTE tanısı olan hastalarda klinik tabloya bağlı olarak 6-12 ay; kalıcı risk faktörü olan ya da idiyopatik rekürren PTE hastalarda ise ömür boyu antikoagülan tedavi önerilir (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dizaynı

Bu çalışmaya Ocak 2022-Aralık 2023 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde yatan 18 yaşından büyük pulmoner bt anjiyografi, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, ekokardiyografi ile akut pulmoner emboli tanısı konmuş 214 hasta alındı. Hastaların demografik bilgileri retrospektif olarak hastanemizin Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) kullanılarak elde edildi.

C¸alışmaya Dahil Etme Kriterleri

- 18 yaş üstü
- Pulmoner BT anjiyografi tekniği ile en az segmenter düzeyde dolum defekti saptanmış hastalar
- Pulmoner vasküler anatomi ile uyumlu olarak en az bir segmentinde veya iki alt segmentinde ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu görülen hastalar (19)
- Pulmoner emboli tanıısı almış ve hospitalize edilmiş hastalar

Çalışmadan Hariç Tutma Kriterleri

- Pulmoner embolisi akut olarak saptanmamış hastalar
- Kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastalar
- Tümör lizis sendromu tanısı alan hastalar
- Akut pankreatit tanısı almış hastalar
- Hiperparatiroidizm tanısı almış hastalar
- 18 yaşından küçük
- Ayaktan akut pulmoner embolizm tanısı ile takip edilmiş hastalar

224 hasta çalışmaya dahil edildi. Sistemsel veri yetersizliği nedeniyle 5 hasta, kronik böbrek yetmezliği tanısı olması nedeniyle 4 hasta, pulmoner emboli şüphesi ile hospitalize edilip pulmoner emboli dışlanması sebebi ile bir hasta çalışma dışı bırakıldı. 214 hastanın demografik özellikleri, fizik muayenesi, laboratuvar bulguları, radyolojik görüntülemeleri, ekokardiyografik bulguları, bir aylık mortalite riskine göre sınıflandırılması, yatış süreleri ve tedavileri HBYS (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) üzerinden retrospektif olarak

değerlendirildi. Pulmoner bt anjiyografisinde dolum defekti, ventilasyon perfüzyon sintigrafisinde pulmoner vasküler anatomi ile uyumlu olarak en az bir segmentinde veya iki alt segmentinde ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu görülen hastalar pulmoner emboli kabul edildi. Bilateral alt extremite doppler ultrasonunda trombüs materyali saptanması derin ven trombozu kabul edildi. Charlson komorbidite indexi için bakılan parametreler tablo-11'de verilmiştir (47).

Tablo-11 Charlson Komorbidite İndeksi

Komorbidite	**Ağırlıklı puan**
Miyokard infarktüsü, kky, periferik vasküler hastalık, svo, demans, kronik akciğer hastalığı, konnektif doku hastalığı, ülser, hafif karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus	1
Hemipleji, böbrek yetmezliği, end organ hasarı olan diyabetes mellitus, neoplazi(lösemi/lenfoma)	2
Orta ve ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör, AIDS	6

Hemodinamik instabilite (tablo-6), bir aylık mortaliteye göre risk değerlendirmesi (tablo-7), majör ve minör risk faktörleri (tablo-2) kayıt altına alındı. Hastanın hemogramı (beyaz küre , hemoglobin, nötrofil, platelet, lenfosit, eozinofil), biyokimyası (üre, kreatinin, aspartat transaminaz, alanin transaminaz, sodyum , potasyum, kalsiyum, albümin, albümine göre düzeltilmiş kalsiyum, troponin, pro-bnp, glukoz) ve koagülasyonu (aptt, protrombin zamanı, fibrinojen, d-dimer,) ilk 24 saatteki alınan venöz kana göre kayıt edildi. Hastanın kan gazları (ph, po2, pco2, bikarbonat, satürasyon) ise ilk 24 saat içinde bakılan arteriyel kan gazına göre kayıt edildi. Düzeltilmiş kalsiyum değeri hastanın albümin değeri 40'ın altında ise (40-güncel albümin) x 0,8 + ilk kalsiyum değeri formülü ile hesaplandı. Hipokalsemi, düzeltilmiş kalsiyum için <8,5 mg/dl kabul edildi. Albümin değeri 40'ın üstünde olan hastalarda düzeltilmiş kalsiyum hesabı yapılmadı. Ejeksiyon fraksiyonu, sağ kalp yetmezliği olup olmadığı, sistolik pulmoner arter basıncı hastanın yatışından ilk 1-5 gün arasında yapılan ekokardiyografi incelemesine göre kayıt edildi. PESİ skoru ESC ve ERS'nin 2019'da yayınladığı akut pulmoner emboli tanı ve tedavi kılavuzundaki tabloya göre hesaplanarak kayıt edildi (tablo-9). Hastalar 1 aylık mortalitelerine göre değerlendirildi.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Kategorik değişkenler (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, minimum-maximum, ortanca (1-3. çeyrek) kullanılarak gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (□2) testi ve Fisher'ın kesin ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılan bağımsız iki gruptaki sayısal verilerin dağılımı İndependent Samples T testi ile normal dağılmayan bağımsız iki gruptaki sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi değerlendirildi. Parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirmek için pearson korelasyon analizi yapıldı. R değeri>0.7 olanlar korele kabul edildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza akut pulmoner emboli tanısı ile hastaneye yatışı yapılan 214 olgu dahil edilmiştir.

Hastaların ortalama yaşı 62.9±17.0 , median yaş 64.0 en büyük yaş 92 en küçük yaş 20 olarak saptandı. 109 hasta (%50,9) erkek, %49,1'i kadın (n=105) idi. 204 hastaya pulmoner bt anjiyografi ile, 5 hastaya ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ile ,5 hastaya ekokardiyografi ile tanı konuldu. Hastaların 47'si masif pulmoner emboli, 115'i submasif, 52'si non masif idi. Hastalar takiplerinde hastanede yatarken ve 1.ayda 38 (%17.7) hasta ex oldu.

Sağ kalanlara göre ex olanlarda charlson komorbidite indexi yüksekliği, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), AST ve ALT yüksekliği, pro-bnp yüksekliği, pesi skoru yüksekliği, charlson yüzdesi düşüklüğü, hb düşüklüğü, lenfosit düşüklüğü, albümin düşüklüğü, istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Sağ kalanlara göre ex olanlarda nötrofil yüksekliği ($p=0.035$), BUN yüksekliği ($p=0.001$), troponin yüksekliği ($p=0.004$), D-dimer yüksekliği ($p=0.013$), tedavi öncesi bazal INR yüksekliği ($p<0.001$), spab yüksekliği ($p=0.003$), bikarbonat düşüklüğü ($p=0.017$), ef düşüklüğü ($p=0.018$), istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ex olan hastalarda yaş, wbc, plt, eozinofil, creatin, Na, K, kalsiyum, ph, po2, pco2, saturasyon, glukoz, aptt, sigara öyküsü, fibrinojen ve yatış süresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi öncesi bazal INR ve kalsiyum düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. ($r =-0.03$) INR ve aptt arasında düşük korelasyon ($r=0.3$) saptandı.

Hastaların demografik bilgileri, laboratuvar bulguları, klinik skorlamaları, eko bulguları için istatistiksel analizi detaylı olarak tablo-12'de verilmiştir.

Tablo-12 Mortalitesi olan ve olmayan hastaların demografik bilgileri, laboratuvar bulguları, klinik skorlamaları, eko bulguları için istatistiksel analizi

Parametreler Median değerler(IQR) ya da n	1 aylık sağ kalanlar(n=176) Median(min-max)	1 aylık sağ kalanlar(n=176) Mean-standart sapma	1 aylık ölen hastalar(n=38) Median (min-max)	1 aylık ölen hastalar(n=38) Mean-standart sapma	P değerleri
Yaş	65(20-92)	62.2±17.6	68(43-90)	66.8±13.4	0.128
Charlson komorbidite indexi	4(0-13)	4.06±2.92	7(0-14)	6.8±2.7	<0.001*
Charlson yüzdesi	53(0-98)	51.5±39.9	0(0-98)	16.3±30.1	<0.001*
Wbc	9.05(2.9-36.3)	10.3±5.8	10.9(2.3-25.1)	11.4±5.4	0.257
Hb	12(7-16)	11.9±2.2	10.2(6.5-15)	10.4±2	<0.001*
Plt	241(40-621)	257±97	265 (8-508)	234±126	0.201
Nötrofil	6.4(1.5-34)	7.67±4.97	9.4(1.3-21.4)	9.56±5	0.035*
Lenfosit	1.6(0.2-8.3)	1.7±0.9	0.95(0.2-2.3)	0.99±0.52	<0.001*
NLR	4.33(0.5-71.5)	6.63±8.76	8.17(2.17-106)	13.1±16.6	<0.001*
eozinofil	0(0-0.8)	0.08±0.14	0(0-1.1)	0.09±0.232	0.836
Bun	33.5(8-160)	37.8±20.6	43(15-129)	50.7±29.4	0.001*
Creatin	0.8(0.3-11.1)	0.9±0.8	0.7(0.2-9.9)	1.02±1.52	0.509
Ast	22(7-156)	28.6±23.1	29.5(11-806)	80.3±158	<0.001*
Alt	18.5(1-240)	24.5±24.6	20(4-395)	60.8±98	<0.001*
Sodyum	138(127-156)	138±4.2	136(126-152)	137±5.4	0.058
Potasyum	4.1(2.8-5.3)	4.37±2.97	4.2(2.8-5.6)	4.19±0.65	0.710
Albümin	36(16-52)	35.7±6.1	30.5(18-48)	30.5±6	<0.001*
İlk kalsiyum	8.8(5.6-10)	8.7±0.76	8.2(6.5-10.9)	8.4±0.77	0.041*
Kalsiyum	9(6-10.8)	9.04±0.623	9.2(7.7-11.7)	9.14±0.71	0.382
Ph	7.43(7.18-7.65)	7.42±0.07	7.42(6.9-7.56)	7.40±0.11	0.683
Pco2	38(18-84)	41.4±12	36(20-60)	36.7±10	0.050
Po2	74.5(39-130)	70.4±21	65(35-100)	67.8±20.3	0.538
Hco3	25(15-44)	26.5±5.1	24(7-38)	23.7±7.14	0.017*
Satürasyon	92(77-99)	90.3±6.4	92(73-99)	90.8±6.8	0.668
Troponin	20(3-323)	39.3±55.2	50(3-213)	69.3±53.7	0.004*
Pro-bnp	322(5-21000)	1811±3382	3000(164-70000)	8847±14920	<0.001*
Glukoz	120(58-500)	137±65.2	123(66-384)	154±76	0.176
Aptt	30(17-66)	30.8±6.8	31(20-50)	32±6.3	0.330
Ptz (INR)	1.10(0.9-1.9)	1.08±0.15	1.10(0.9-1.9)	1.23±0.25	<0.001*
Paket/yıl	25(2-200)	33.4±35.7	35(10-60)	16±30.1	0.942
d-dimer	2.7(0.2-21)	4.8±5.4	4.9(1.1-21)	7.4±6	0.013*
Fibrinojen	454(69-900)	463±177	401(105-900)	445±204	0.643
Ef	60(15-65)	58.9±6.77	60(20-65)	55.7±10	0.018*
Pabs	30(16-75)	35.5±14.4	45(25-95)	50.1±20.1	0.003*
Yatış süresi	11(2-90)	13.3±11.1	6.5(1-25)	9.66±7.6	0.060
Pesi	30(0-170)	39.9±34.6	85(0-160))	85.3±44.6	<0.001*

Ex olan hastalarda sağ kalanlara göre aktif malignite varlığı ($p<0.001$), hemodinamik instabil olması($p<0.001$), masif pulmoner emboli olması ($p<0.001$), DVT eşlik etmesi ($p=0.046$) ve sağ kalp yetmezliği gelişmesi ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ex olan hastalarda cinsiyet, kalp hastalığı, solunum sistemi hastalığı, majör-minör risk faktörleri, trombolitik tedavisi, dmah tedavisi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ex olan hastaların 4 (%10.5)'ünde hipokalsemi saptanmış olup istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda VTE açısından majör risk faktörü taşıyan 65 (%30.3) hasta, minör risk faktörü taşıyan 135 (%63) hasta, 14 (%6) hastada risk faktörü saptanmamış olup ex olan hastalarda majör, minör risk faktörü taşıması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmaya alınan hastalardan majör risk faktörlerinden en fazla görülenler sırasıyla KKY veya AF nedeniyle 3 ay içinde hastanede yatmış olmak, geçirilmiş VTE öyküsü, alt extremitede kırık saptanması, kalça ve diz protezi olması idi. Minör risk faktörlerinden en fazla görülenler sırasıyla aktif enfeksiyon, kemoterapi görmek, 3 günden fazla yatak istirahati, KKY veya solunum yetmezliği gelişmiş olması idi.

Hastaların demografik bilgileri, ek hastalıkları, risk faktörleri, klinik risk skorlamaları, laboratuvar bulguları, eko bulguları, aldıkları tedaviler için istatistiksel analizi tablo-13'te verilmiştir.

Tablo-13 Hastaların demografik bilgileri, ek hastalıkları, risk faktörleri, klinik risk skorlamaları, laboratuvar bulguları, eko bulguları, aldıkları tedaviler için istatistiksel analizi

Parametre	1 aylık sürede sağ kalanlar (n ve %)	1 aylık sürede ex olanlar(n ve %)	P değerleri
Cinsiyet			0.23
Kadın	83(%47.2)	22(%57.9)	
Erkek	93(%52.8)	16(%42.1)	
Malignite			<0.001*
Var	26(%14.8)	19(%50)	
Yok	150(%85.2)	19(%50)	
Kalp hastalığı			0.06
Var	34(%19.3)	10(%26.3)	
Yok	142(%80.7)	28(%73.7)	
Solunum sistemi hastalığı			0.66
Var	81(%46)	16(%42.1)	
Yok	95(%54)	22(%57.9)	
Hemodinamik Stabilite			<0.001*
İnstabil	29(%16.5)	20(%52.6)	
Stabil	147(%83.5)	18(%47.4)	
Ağırlık derecesi			<0.001*
Masif	29(%16.5)	18(%47.3)	
Submasif	97(%55.1)	18(%47.3)	
Non masif	50(%28.4)	2(%5.4)	
Majör risk faktörü			0.1
Var	50(%28.4)	15(%39.5)	
Yok	126(%71.6)	23(%60.5)	
Minör risk faktörü			0.07
Var	154(%87.5)	37(%97.4)	
Yok	22(%12.5)	1(%2.6)	
Hipokalsemi			0.257
Var	23(%13)	4(%10.5)	
Yok	153(%87)	34(%89.5)	
Sağ kalp yetmezliği			0.002*
Var	51(%29.3)	21(%55.3)	
Yok	123(%70.7)	17(%44.7)	
Trombolitik			0.212
Almış	16(%9.1)	6(%15.8)	
Almamış	160(%90.9)	32(%84.2)	
Dmah kullanımı			0.2
Var	173(%98.3)	36(%94.7)	
Yok	3(%1.7)	2(%5.3)	
Dvt			0.046*
Var	54(%43.9)	13(%68.4)	
Yok	69(%56.1)	6(%31.6)	

Tablo-14 Hastaların demografik bilgileri, laboratuvar bulguları, klinik skorlamaları, eko bulguları için tek değişkenli analizi

Parametre	Odds Ratio	%95 Güven Aralığı	P değeri
Yaş	1.0173	0.995-1.040	0.129
Charlson komorbidite indexi	1.3587	1.1931-1.5472	<0.001*
Charlson yüzdesi	0.974	0.963-0.986	<0.001*
Paket/yıl	0.993	0.973-1.014	0.514
Wbc	1.036	0.9743-1.101	0.260
Hb	0.725	0.607-0.864	<0.001*
Plt	0.998	0.994-1.001	0.201
Nötrofil	1.066	1.002-1.133	0.043*
Lenfosit	0.224	0.114-0.440	<0.001*
NLR	1.045	1.011-1.080	0.009*
Eozinofil	1.254	0.150-10.502	0.835
Bun	1.021	1.00-1.035	0.003*
Creatin	1.100	0.822-1.473	0.520
Ast	1.012	1.001-1.023	0.022*
Alt	1.013	1.004-1.021	0.004*
Sodyum	0.921	0.845-1.00	0.058
Potasyum	0.959	0.7556-1.218	0.732
Albümin	0.879	0.828-0.933	<0.001*
İlk kalsiyum	0.639	0.413-0.988	0.044*
Kalsiyum	1.286	0.733-2.26	0.379
Ph	0.072	8.37-6.26	0.249
Pco2	0.959	0.918-1.00	0.055
Po2	1.006	0.986-1.026	0.534
Hco3	0.912	0.844-0.987	0.021*
Satürasyon	1.014	0.952-1.08	0.665
Troponin	1.008	1.002-1.014	0.008*
Pro-bnp	1.000	1.0001-1.000	<0.001*
Glukoz	1.003	0.998-1.008	0.182
Aptt	1.015	0.9665-1.065	0.555
Ptz (INR)	0.024	0.003-0.153	<0.001*
D-dimer	1.072	1.013-1.134	0.016*
Fibrinojen	0.999	0.997-1.002	0.641
Ef	0.956	0.918-0.995	0.026*
Pabs	1.0502	1.01245-1.089	0.009*
Pesi	1.0279	1.017-1.0372	<0.001*
Yatış süresi	0.946	0.894-1.002	0.059

Pulmoner emboli nedeniyle ex olan hastalarda malignite varlığı mortalite riskini 5.7 kat artırdığı saptandı (OR=5.7 %95 CI:2.69-12.3, P<0.001). Hemodinamik instabilitenin mortalite riskini 5.6 kat artırdığı saptandı (OR=5.6 CI:2.6-11.9), P<0.001). Derin ven trombozu eşlik etmesi mortalite riskini 2.7 kat artırdığı saptandı (OR:2.7 CI:0.9-7.7, P=0.046). Sağ kalp yetmezliği gelişmesi mortalite riskini 2.9 kat artırdığı saptandı (OR:2.9 CI:1.4-6.1, P=0.003). Hastaların demografik bilgileri, ek hastalıkları, risk faktörleri, klinik risk skorlamaları, laboratuvar bulguları, eko bulguları, aldıkları tedaviler için tek değişkenli analizi tablo-15'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo-15 Hastaların demografik bilgileri, ek hastalıkları, risk faktörleri, klinik risk skorlamaları, laboratuvar bulguları, eko bulguları, aldıkları tedaviler için tek değişkenli analizi

Parametre	Odds Ratio	%95 Güven Aralığı	P değeri
Cinsiyet (1-0)	0.649	0.320-1.319	0.232
Malignite (1-0)	5.769	2.6979-12.337	<0.001*
Kalp hastalığı (1-0)	1.492	0.661-3.364	0.335
Solunum sistemi hastalığı (1-0)	0.853	0.420-1.733	0.660
İnstabil (1-0)	5.632	2.657-11.936	<0.001*
Majör risk faktörü (1-0)	1.643	0.793-3.405	0.181
Minör risk faktörü (1-0)	5.2857	0.690-40.470	0.109
Hipokalsemi (1-0)	0.664	0.327-1.349	0.257
Sağ kalp yetmezliği (1-0)	2.979	1.453-6.108	0.003*
Trombolitik (1-0)	1.875	0.681-5.15	0.223
Dmah (1-0)	0.312	0.0503-1.94	0.211
Dvt (1-0)	2.768	0.987-7.761	0.046*

Charlson, albümin, lenfosit, D-dimer etki büyüklüğüne göre ve klinik anlamlılığa göre seçim yapıldı. Charlson komorbidite indeksinin artması, D-dimer yüksekliği, lenfopeni, albümin azalması mortaliteyi artırdığı saptandı. Charlson komorbidite indeksi yüksekliği, lenfopeni olması, albüminin azalması mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak sonuçlandı.

Pulmoner emboli nedenli takip edilen hastalarda hipokalsemisi olanlarda sadece aPTT yüksekliği (p=0.002) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Hipokalsemisi olan ve olmayan hastaların demografik bilgileri, laboratuvar bulguları, klinik skorlamaları, eko bulguları için tek değişkenli analizi tablo-16'da detaylı olarak verilmiştir.

Tablo-16 Hipokalsemisi olan ve olmayan hastaların demografik bilgileri, laboratuvar bulguları, klinik skorlamaları, eko bulguları için tek değişkenli analizi

Parametreler	Hipokalsemisi olanlarda median (min-max)	Hipokalsemisi olanlarda mean-standart sapma	Hipokalsemisi olmayanlarda Median(min-max)	Hipokalsemisi olmayanlarda Mean-standart sapma	P değerleri
Yaş	66(22-90)	62.7±20.1	66(20-92)	63±16.6	0.828
Charlson komorbidite indexi	5(0-9)	4.41±2.65	4(0-14)	4.5±3.1	0.975
Charlson yüzdesi	21(0-98)	43.6±39	53(0-98)	45.5±40.9	0.878
Wbc	8.4(2.9-16.9)	8.81±3.79	9.8(2.3-36.3)	10.8±5.3	0.050
Hb	10(8-15)	11±2.06	12(6.5-16)	11.7±2.2	0.108
Plt	218(40-391)	222±88.9	251(8-621)	258±104	0.130
Nötrofil	5.7(1.5-14.5)	6.69±3.69	6.9(1.3-34)	8.1±5.1	0.148
Lenfosit	1.3(0.2-2.8)	1.29±0.735	1.5(0.2-8.3)	1.64±0.9	0.096
NLR	5.31(1.33-71.5)	9.52±13.8	5.17(0.5-106)	7.55±10.4	0.757
Eozinofil	0(0-0.5)	0.06±0.128	0(0-1.1)	0.09±0.16	0.226
Bun	33(12-129)	40±27.9	35(8-160)	40.1±22.1	0.432
Creatin	0.7(0.3-1.7)	0.859±0.368	0.8(0.2-11.1)	0.93±1	0.960
Ast	30(10-459)	58.4±88.6	23(7-806)	34.8±69.1	0.260
Alt	21(1-395)	54.6±88.2	18(3-370)	27.5±39	0.422
Sodyum	138(131-144)	138±3.3	138(126-156)	138±4.6	0.928
Potasyum	4.1(2.8-5.3)	4.1±0.59	4.1(2.8-43)	4.3±2.88	0.484
Albümin	35(16-45)	32.7±7.4	35(17-52)	35.1±6.26	0.182
Ph	7.42(7.27-7.49)	7.41±0.05	7.43(6.9-7.65)	7.42±0.08	0.556
Pco2	35(23-84)	40.2±15.6	38(18-84)	40.1±11.1	0.484
Po2	68(48-100)	72.6±19.2	64.5(35-130)	67.8±20.6	0.253
Hco3	25(15-44)	25.4±7.7	25(7-40)	25.9±5.5	0.420
Satürasyon	94(80-98)	91.5±6.56	92(73-99)	90.3±6.5	0.466
Troponin	31.5(3-234)	50.3±62.6	22(3-323)	44±55.1	0.518
Pro-bnp	687(27-12438)	2612±3738	444(5-70000)	3089±7709	0.850
Glukoz	112(71-500)	136±83.2	123(58-415)	141±65.6	0.321
aPTT	34(20-66)	35.3±8.86	30(17-54)	30.4±6.22	0.002*
Ptz (INR)	1.10(0.9-1.8)	1.12±0.18	1.10(0.9-1.9)	1.10±0.183	0.567
d-dimer	2.3(0.2-21)	5.16±5.92	3.4(0.2-21)	5.3±5.6	0.707
Fibrinojen	422(100-900)	406±187	454(69-900)	468±181	0.151
Ef	60(45-65)	59±6	60(15-65)	58.2±7.7	0.483
Pabs	26(22-95)	39.8±23.6	33(16-76)	38±15.4	0.663
Yatış süresi	12(2-30)	11.8±6.9	10(1-90)	12.7±11.1	0.510
Pesi	30(0-120)	45.6±35.9	30(0-170)	48.3±41.1	0.894

Pulmoner emboli nedeniyle takip edilen hastaların 27 (%12.6)'sinde hipokalsemi saptanmış olup 4(%14.8)'ü ex olmuştur. Hipokalsemisi olan hastalarda cinsiyet, aktif malignite, kalp hastalığı, solunum sistemi hastalığı, hemodinamik stabilite, sigara, ağırlık derecesi, majör-minör risk faktörleri, sağ kalp yetmezliği, trombolitik tedavi, dmah tedavisi, DVT varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hipokalsemisi olan ve olmayan hastaların demografik bilgileri, ek hastalıkları, risk faktörleri, klinik risk skorlamaları, laboratuvar bulguları, eko bulguları, aldıkları tedaviler için tek değişkenli analizi tablo-8'de detaylı şekilde verilmiştir.

Tablo-18 Hipokalsemisi olan ve olmayan hastaların demografik bilgileri, ek hastalıkları, risk faktörleri, klinik risk skorlamaları, laboratuvar bulguları, eko bulguları, aldıkları tedaviler için tek değişkenli analizi

Parametreler	Hipokalsemi yok(n=187)	Hipokalsemi var(n=27)	P değerleri
Cinsiyet **Erkek** **Kadın**	93(%49.7) 94(%50.3)	16(%59.3) 11(%40.7)	0.355
Malignite **Var** **Yok**	42(%22.5) 145(%77.5)	3(%11.1) 24(%88.9)	0.176
Kalp hastalığı **Var** **Yok**	35(%18.7) 152(%81.3)	9(%33.3) 18(%66.7)	0.079
Solunum sistemi hastalığı **Var** **Yok**	83(%44.4) 104(%55.6)	14(%51.9) 13(%48.1)	0.466
İnstabil **Evet** **Hayır**	41(%21.9) 146(%78.1)	8(%29.6) 19(%70.4)	0.373
Ağırlık derecesi **Masif** **Submasif** **Non masif**	39(%20.8) 99(%52.9) 49(%26.2)	8(%29.6) 16(%59.3) 3(%11.1)	0.214
Majör risk faktörü **Var** **Yok**	54(%28.9) 133(%71.1)	11(%40.7) 16(%59.3)	0.210
Minör risk faktörü **Var** **Yok**	166(%88.8) 21(%11.2)	25(%92.6) 2(%7.4)	0.549
Sağ kalp yetmezliği **Var** **Yok**	64(%34.4) 122(%65.6)	8(%30.8) 18(%69.2)	0.714
Trombolitik **Evet** **Hayır**	20(%10.7) 167(%89.3)	2(%7.4) 25(%92.6)	0.599
Dmah **Evet** **Hayır**	183(%97.9) 4(%2.1)	26(%96.3) 1(%3.7)	0.615
Dvt **Var** **Yok**	58(%47.2) 65(%52.8)	9(%47.4) 10(%52.6)	0.986

5. TARTIŞMA

Pulmoner emboli tanısı ile yatan hastalarda hipokalseminin mortalite üzerine etkisini incelediğimiz çalışmamızda ex olan hastalarda hipokalsemi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ex olan hastalarda sağ kalanlara göre cinsiyet açısından fark saptanmazken yaş ortalaması daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde yaş ilerledikçe artan komorbidite skorunun (charlson komorbidite indeksi) mortalitenin artmasına neden olduğu bildirilmektedir (48). Çalışmamızda yaş ortalamasının ileri saptanmasının buna bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Kempny ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı 18 yıllık pulmoner emboli mortalite izlem çalışmasında 60 yaş üzerinde kadın ve erkek cinsiyet arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (48). Zghouzi ve arkadaşlarının yaptığı pulmoner embolisi olan hastalarda cinsiyet, ırk ve coğrafyanın mortalite üzerine etkisini araştıran bir çalışmada ise pulmoner embolisi olan hastalarda erkek cinsiyette kadınlara göre yaş ilerledikçe mortalite anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (17).

Çalışmamızda ex olanlarda hemoglobin düzeyi, sağ kalanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanırken nötrofil, BUN anlamlı derecede yüksek saptandı. Aujesky ve arkadaşlarının Amerika'da yaptığı çok merkezli pulmoner emboli için prognostik bir model türetilmesi ve doğrulanması isimli çalışmasında pulmoner emboli tanısı alan hastalarda hemoglobin <12 g/dl olması, BUN değerinin >30mg/dl olması mortalite açısından anlamlı bulunmuştur (49).

Çalışmamızda lenfosit anlamlı derecede düşük ve mortalitenin bağımsız prediktörü olarak saptanırken nötrofil düzeyi anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. Akut pulmoner emboli geliştikten yaklaşık 2 gün boyunca pulmoner arter duvarına lökosit göçü başlar ve yaklaşık 8 gün sonra normal haline geri dönmektedir (50). Siddiqui ve arkadaşlarının yaptığı akut venöz embolili hastalarda hücresel indeksi incelediği çalışmada NLR (nötrofil/lenfosit oranı) cut off 4.96 olarak bildirilmiş ve yüksekliği komorbiditesi olmayan hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (51). Bizim çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ex olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Çalışmamızda ex olan hastalarda albümin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı ve mortalitenin bağımsız prediktörü olarak saptandı. Albüminin negatif akut faz reaktanı olması sebebi ile albümin düşüklüğü başlayan inflamasyonun göstergesi olarak düşünülebilir. Omar ve arkadaşlarının yaptığı serum albüminin pulmoner emboli ağırlığı ile ilişkisini incelediği çalışmada masif ve non masif pulmoner emboli tanısı alan iki grubu albümin, bnp, troponin, alt, ast, sağ kalp yetmezliği

açısından karşılaştırmış albümin düşüklüğü troponin ve bnp yüksekliği sağ kalp yetmezliği gelişmiş olması, masif embolisi olan grupta non masif olan gruba göre anlamlı bulmuştur (52).

Çalışmamızda ex olan hastalarda sağ kalanlara göre BUN, AST, ALT istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Ex olan hastalarda parsiyel oksijen basıncı istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte düşük saptandı. Sağ kalp yetmezliğine bağlı oluşan sistemik konjesyon; doku kanlanması ve oksijenizasyonunu bozarak karaciğer ve böbrekte end organ iskemisine neden olmaktadır (53). Karaciğerde gelişen konjesyon sonucunda AST ve ALT'nin yükselmesine sebep olmaktadır. Böbrek konjesyonu sonucu akut prerenal yetmezlik gelişmekte böylece BUN ve kreatin yüksekliğine neden olmaktadır. Çalışmamızda ex olan hastalarda BUN, ALT, AST yüksekliğinin sağ kalp yetmezliğine bağlı sistemik venöz konjesyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Literatürdeki pulmoner emboli hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörlerin değerlendirildiği çalışmalarda AST ve ALT düzeylerinde masif pulmoner emboli grubunda anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmektedir (52).

Çalışmamızda ex olan hastalarda bikarbonat (HCO3) düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptandı. Ex olanlarda parsiyel karbondioksit basıncı düşük olarak saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Galic ve arkadaşlarının Bosna-hersek'te yaptığı kan gazı analizi, laktat ve asit baz dengesinin pulmoner embolide prognostik değerlerinin incelendiği 4 yıllık prospektif gözlemsel çalışmada laktat yüksekliği mortalite ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Po2=55mmhg'dan düşüklüğü ve pco2=22mmhg'dan düşüklüğü yüksek mortalite oranı ile ilişkili bulunmuş fakat anlamlı saptanmamıştır. Aynı çalışmada ex olanlarda bikarbonat (hco3) düzeyi anlamlı derecede düşük, anyon açığı anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Literatürde doku hipoksemisine bağlı metabolik laktik asidozun bikarbonat (hco3) tüketimine neden olarak bikarbonat düzeyini azalttığı bildirilmektedir (54). Bizim çalışmamızda ex olan hastalarda ph açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Akut pulmoner embolizm tanısı konulan hastalarda pulmoner arterin mekanik tıkanması ve fonksiyonel tıkanma sonucu vücuttaki venöz dönüşün azalması ile sağ kalp yüklenmesi sonucu sağ kalpte miyokard gerilmeye ve sağ kap boşluklarında genişlemeye bağlı pulmoner arter basınçlarında artma başlar yani sağ kalp yetmezliği gelişmeye başlar. Sağ kalp yetmezliği sonucunda hipotansiyon ve hipoksi gelişir. Miyokard gerilmesine bağlı pro-bnp'de artış, sağ kalpte oluşan mikroinfarktüsler nedeniyle troponin artışı meydana gelir. Sağ kalp yetmezliği gelişmiş olması, pro bnp ve troponin artışı pulmoner emboli tanısı almış bir hastada kötü prognostik faktör olarak kabul edilir (3). Çalışmamızda ex olan hastalarda

troponin, pro-bnp yüksekliği ve sağ kalp yetmezliği gelişmiş olması, pabs yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

D-dimer; vücuttaki fibrin tıkaçlarının çözünme ürünü olup trombozun ve koagülasyon kaskadının aktif olduğunu gösteren bir biyobelirteçtir (55). Gomez ve arkadaşlarının Covid-19 ile birlikte pulmoner emboli tanısı alan hastalarda mortalite ve risk faktörlerini incelediği meta-analiz çalışmasında d-dimer düzeyinin mortalite riskini 4 kat artırdığı bildirilmiştir (55). Bizim çalışmamızda ex olan hastalarda D-dimer yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı ve mortalitenin bağımsız prediktörü olarak saptandı. PESI ve sPESI skorları pulmoner emboli hastalarında 30 günlük mortalite riski için tasarlanmış ve doğrulanmıştır (19). Bizim çalışmamızda ex olan hastalarda sağ kalanlara göre PESİ skorunun istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda ağırlık derecesine göre 47 (%21.9) hastada masif pulmoner emboli saptandı. Masif pulmoner emboli gelişen hastalarda ex olma oranı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Silver ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı yüksek riskli pulmoner emboli hastalarında mortalite ve komplikasyonların insidansını incelediği meta-analizde masif pulmoner embolisi olan hastalarda 30 günlük mortalite insidansı %30 olarak bildirilmiştir (56). Bizim çalışmamızda masif pulmoner embolisi olan hastalarda 30 günlük mortalite oranı %38,2 olup literatürle uyumlu saptandı.

Çalışmamızda ex olan hastalarda sağ kalanlara göre istatistiksel olarak Charlson komorbidite indexi anlamlı derecede yüksek ve mortalitenin bağımsız prediktörü olarak saptandı. Charlson komorbidite yüzdesi ise ex olan hastalarda anlamlı derecede düşük olarak saptandı. Charlson komorbidite indexi pulmoner emboli tanısı konmuş hastanın hastane yatışından sonrasında bir yıllık ölüm riskini kullanarak hastanın 10 yıllık mortalitesini göstermektedir. Pulmoner emboli tanısı almış hastaların altta yatan solid organ veya hematolojik malignitesi olması, daha önceden kardiyovasküler hastalık ve tromboembolik hadise öyküsü olması hastayı yüksek riskli grup içerisinde yer almasına, charlson komorbidite indexinin yükselmesi ve charlson komorbidite yüzdesinin azalmasına neden olmakta ve mortaliteyi etkilemektedir (47).

Çalışmamızda VTE açısından majör risk faktörü taşıyan 65 (%30.3) hasta, minör risk faktörü taşıyan 135 (%63) hasta saptanmış olup ex olan hastalarda risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmaya alınan hastalardan majör risk faktörlerinden en fazla görülenler sırasıyla KKY veya AF nedeniyle 3 ay içinde hastanede yatmış olmak, geçirilmiş VTE öyküsü, alt extremitede kırık saptanması, kalça ve diz protezi

olması idi. Minör risk faktörlerinden en fazla görülenler sırasıyla aktif enfeksiyon, kemoterapi görmek, 3 günden fazla yatak istirahati, KKY veya solunum yetmezliği gelişmiş olması idi.
Çalışmamızda ex olan hastaların sağ kalp yetmezliği gelişmesi, hemodinamik instabilite, masif pulmoner emboli olması istatistiksel olarak anlamlı saptanırken sağ kalp yetmezliği gelişmiş olması mortalite riskini 2.9 kat, hemodinamik instabilitenin ise 5.7 kat artırdığı saptandı. Barco ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı pulmoner emboli hastalarında sağ ventrikül işlev bozukluğunun prognostik değerini incelediği meta-analiz çalışmasında sağ kalp yetmezliğinin mortalite riskini 3.3 kat artırdığı bildirilmiştir (57). Quezada ve arkadaşlarının 2018 yılında hemodinamik instabil pulmoner emboli tanısı olan hastaların kısa dönem prognozunu incelediği meta-analiz çalışmasında hemodinamik instabilitenin mortalite riskini 5.9 kat artırdığı bildirilmiştir (58). Akut pulmoner emboli sebebi ile sağ kalp yetmezliği, hemodinamik instabilite, kardiyojenik şok ve kardiyopulmoner arrest gelişen hastalarda acil ve kurtarıcı tedavi olan intravenöz veya kateter trombolitik tedavi uygulanması gerekmektedir. Çalışmamızda trombolitik tedavi uygulanması mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı .Marti ve arkadaşlarının 2015 yılında 2057 hasta ile yaptığı akut pulmoner embolisi olan hastalarda sistemik trombolitik tedavinin incelendiği meta-analiz çalışmasında trombolitik tedavi almayan hastalarda alanlara göre bir aylık mortalite anlamlı derecede yüksek saptanmış olup masif pulmoner emboli hastaları dışlandıktan sonra trombolitik tedavinin mortalite üzerine etkisi anlamlı saptanmamıştır (59). Chatterjee ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analiz çalışmasında ise yine trombolitik tedavi alan hastaların mortalite açısından anlamlı derecede düşük olduğu saptanmış. Tedavi alan hastalarda majör kanamanın da arttığı görülmüş fakat tedavi almayanlar ile aralarında anlamlı farklılık saptanmamış (14).
Çalışmamızda bilateral alt ekstremite doppler ultrasonu yapılan 142 hastadan 67'sinde (%47.2) pulmoner emboliye derin ven trombozunun eşlik ettiği saptanmış olup ex olan hastaların 13'ünde (%68.4) pulmoner emboli ve DVT birlikteliği saptandı. Pulmoner emboliye DVT'nin eşlik etmesi mortalite riskini 2.7 kat artırdığı saptandı. Çalışmamızda ex olan hastalarda pulmoner emboliye ve derin ven trombozunun eşlik etmesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Becattini ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı pulmoner emboli hastalarında DVT varlığına göre risk değerlendirmesi isimli meta-analiz çalışmasında pulmoner emboli ve eş zamanlı derin ven trombozu görülme oranı %56 bulunmuş olup pulmoner emboli ve DVT birlikteliği 30 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (60).

Çalışmamızda ex olan hastalarda sağ kalanlara göre aktif malignitenin varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olup malignite varlığı mortalite riskini 5.7 kat artırdığı saptandı.

Aktif malignitesi olan 45 hastanın 16'sında (%35.5) akciğer kanseri, 12'sinde (%26.6) gastrointestinal sistem malignitesi, 5'inde (%11.1) meme kanseri, 4'ünde (%8.8) santral sinir sistemi tümörleri, 4'ünde (%8.8) hematolojik maligniteler, 3'ünde (%6.6) genitoüriner sistem malignitesi ve 1'inde de (%2.2) baş boyun tümörü saptandı. Malignite gruplarının hasta sayısının az olması nedeniyle subgrup analizi yapılamamıştır. Hastada aktif kanser varlığı venöz tromboembolizme yatkınlığı artırmaktadır. Hastanın aktif kanser ile birlikte yaşı, cinsiyeti, ek komorbiditeleri, kanserin evresi, immobilizasyonu, yapılan cerrahi ile doku hasarı olması, kemoterapi veya radyoterapi gibi değişkenlere bağlı olarak VTE riski değişmektedir. Chew ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri evre kanser hastalarının lokalize kanser hastalarına göre anlamlı derecede daha fazla VTE görüldüğü bildirilmektedir (61). Vücutta aktif kanser varlığı platelet, lökosit artışına ve hemoglobin düşüşüne neden olmakla birlikte vücutta pro inflamatuvar sitokinlerin artışına, doku faktörünün upregülasyonuna yol açmaktadır. Pro inflamatuvar sitokinler ise vücutta anormal fibrin tıkaçlarının birikimine neden olmaktadır (62). Vücutta artmış doku faktörü ise koagülasyon kaskadını başlatmaktadır (63). Ayrıca kanserin kendisi de prokoagülan etki göstermektedir. Liu ve arkadaşlarının Çin'de yaptıkları uluslararası çok merkezli prospektif çalışmada aktif kanseri olan ve pulmoner emboli nedenli hospitalize olan hastalarda kanseri olmayanlara göre 4.8 kat daha fazla mortalite görülmüştür. Mortalitenin sebebini kanserin agresif ve ileri evre olmasına bağlı olabileceğini bildirmektedirler (64).

Kalsiyum koagülasyon kaskadında hem ekstrensek hem intrensek yolakta görev almaktadır. İntrinsik yolakta her basamakta görev almakta olup ayrıca plateletler üzerindeki fosfolipidlerde görev yaparak koagülasyon kaskadına katkı sağlamaktadır. Kalsiyumun kalp kasının kontraksiyon ve relaksasyon görevini yapmasında önemli bir faktör olduğu ve hipokalseminin elektrolit imbalansı ve kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir (6). Hipokalseminin ciddi kardiyak aritmilere ve serebral inmelere neden olduğundan mortalitede artışa neden olduğu bilinmektedir. Yang ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı çok merkezli 10 yıllık çalışmada pulmoner emboli nedenli takip edilen ve hipokalsemisi olan hastalarda olmayanlara göre 30 günlük mortalite oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada hipokalsemisi olan hastalarda ciddi komorbiditelerin olduğu (malignite, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği) ve 30 günün üstünde sağ kalım oranı düşük olasılıklı saptanmış ve mortalite için bağımsız bir risk faktör olarak

bildirilmiştir (7). Çalışmamızda kardiyak komorbiditesi olan pulmoner emboli hastalarımızda bir aylık mortalitede hipokalsemi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Murthi ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı uluslararası çok merkezli retrospektif çalışmada pulmoner emboli nedenli hospitalize olan 187,989 hastanın 1565'inde (%0.8) hipokalsemi saptanmış olup ex olan hastalarda (%12.4) mortalite oranı anlamlı derecede yüksek saptanmış. Hipokalsemisi olan hastalardan mortalite riski 4 kat artmış olarak bildirilmiştir. Hipokalsemisi olan hastaların kardiyopulmoner ve böbrek hasarı gibi komorbiditelerinin olduğu böylece charlson komorbidite indexlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (65). Bizim çalışmamızda hipokalsemisi olan 27 (%12.6) hasta saptanmış olup bu hastaların 4'ü (%14.8) ex oldu. Bizim çalışmamızda ex olan hastalarda sağ kalanlara göre hipokalsemi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hipokalsemisi olan hastalarda aPTT uzamış olarak saptandı. aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) koagülasyon kaskadında intrinsik yolağı (Faktör VIII, IX, XI, XII) yansıtmaktadır. Literatürde hipokalseminin koagülasyon kaskadında rol oynayan faktörlerin aktifleşmesini ve koagülasyon kaskadının devam etmesini engelleyerek aPTT uzamasına neden olduğu bildirilmektedir (66). Çalışmamızda hipokalsemisi olan grupta aptt yüksekliğinin buna bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Ptz (protrombin zamanı) kalsiyum ile tromboplastinin aktifleşmesinden sonra plazmanın pıhtılaşma süresini, koagülasyon kaskadında extrinsik ve ortak yolu (Faktör II, V, VII, X) yansıtmaktadır (67, 68). INR (uluslararası normalleştirilmiş oran), ISI (uluslararası duyarlılık indeksi) kullanılarak hesaplanmakta olup tromboplastin duyarlılığını gösteren bir parametredir. Warfarin kullanan hastaların monitorizasyonunu sağlamaktadır (68). Çalışmamızda hastalarda tedavi başlamadan önce bakılan bazal INR yüksekliği ex olan hastalarda normalin üst sınırında olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Leitner ve arkadaşlarının Avusturya'da yaptığı masif pulmoner embolisi olan hastalarda dissemine intravasküler koagülasyonu incelediği 14 yıllık kohort çalışmasında masif pulmoner embolisi olan hastalarda ilk yatış anında bakılan protrombin zamanı uzamış olarak saptamakla birlikte tüketim koagülopatisine bağlı olabileceği bildirilmiştir (69). Dissemine intravasküler koagülasyon; koagülasyon sistemi aktivasyonu sonucu oluşan pıhtılaşma ve eş zamanlı platelet ve koagülasyon faktörlerinin tüketimi ile karakterizedir (69). Çalışmamızda ex olan hastalarımızın yaklaşık yarısının masif pulmoner emboli (%48.6) olması nedeniyle bazal INR düzeyinin yüksek saptanmasının buna bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Pulmoner emboli hastalarında hipokalseminin mortalite üzerine etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda hipokalseminin pulmoner embolide mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır.

  Mortaliteye etkileyen diğer faktörleri incelediğimizde;
- Pulmoner embolide ex olan hastalarımızın yaş ortalaması ileri saptanırken cinsiyet açısından farklılık saptanmadı.
- Ex olan hastalarda hb, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), D-dimer, ALT, AST, BUN, INR yüksekliği, lenfosit, bikarbonat ve albümin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olup 30 günlük mortaliteyi öngörmede önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz.
- Ex olan hastalarda sağ kalp yetmezliği gelişmiş olması, pabs, troponin, pro-bnp, yüksekliği, masif pulmoner emboli gelişmesi ve EF düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olup pulmoner emboli tanılı hastalarda 30 günlük mortaliteyi öngörmede önemli belirteçler olabileceğini düşünmekteyiz.
- Sağ kalp yetmezliği mortalite riskini 2.9 kat artırdığı, hemodinamik instabilitenin mortalite riskini 5.6 kat artırdığı saptandı.
- Ex olan hastalarda PESİ skoru, charlson komorbidite indeksi yüksek saptanmış ve mortalitenin bağımsız prediktörü olarak saptandı.
- Ex olan hastalarda aktif malignite varlığının mortalite riskini 5.7 artırdığı saptandı.
- Ex olan hastalarda majör, minör risk faktörü taşıması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- Çalışmamızda ex olan hastalarda pulmoner emboliye ve derin ven trombozunun eşlik etmesi mortalite riskini 2.7 kat artırdığı saptandı.
- aPTT; koagülasyon kaskadında intrinsik yolağı göstermektedir. Pulmoner emboli tanılı hastalarda hipokalsemisi olanlarda aPTT yüksekliği saptanmış olup hipokalseminin koagülasyon kaskadında rol oynayan faktörlerin aktifleşmesi ve devam etmesini engelleyerek aptt'yi uzattığını düşünmekteyiz.
- Kalsiyumun koagülasyon kaskadının hem intrinsik hem ekstrensek yolakta görev alarak, plateletler arası fosfolipid tabakada görev alarak koagülasyon kaskadına katkı sağlamakla birlikte kalp kontraksiyonu, relaksasyonunda görev alması nedeniyle hipokalseminin kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognostik faktör olduğu bilinmekte olup akut pulmoner emboli ile takip edilen hastalarda hipokalseminin

mortalite üzerine etkisini değerlendirecek daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. LİMİTASYONLAR

- Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması, hipokalsemisi olan hasta sayımızın az olması limitasyonlarımızı oluşturmaktadır.
- Çalışmamızda ayaktan tedavi uygulanan pulmoner emboli hastalarının dahil edilmemiş olması nedeniyle sonuçlarımız tüm pulmoner emboli hastalarına genelleme yapılamaz.

KAYNAKÇA

1. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet* 2016;388(10063):3060–3073.
2. Alerhand S, Sundaram T, Gottlieb M. What are the echocardiographic findings of acute right ventricular strain that suggest pulmonary embolism? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021;40(2):100852.
3. Orhan Arseven (Başkan) Züleyha Bingöl (Sekreter) H. Gül Öngen OUNGO. *TÜRK TORAKS DERNEĞİ PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU 2021*.; 2021. [www.optimusyayincilik.com].
4. Wang X, Xiang Y, Zhang T, Yang Y, Sun X, Shi J. Association between serum calcium and prognosis in patients with acute pulmonary embolism and the optimization of pulmonary embolism severity index. *Respir Res* 2020;21(1):298.
5. El Ghoul J, Bendayekh A, Fki W, Yengui I, Ferjani S, Milouchi S, et al. Risk factors for hospital mortality during pulmonary embolism. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2020;69(1):7–11.
6. Li G, Yin J, Ren X. Does hypocalcemia trigger pulmonary embolism? *Med Hypotheses* 2007;68(2):463–464.
7. Yang Y qing, Wang X, Zhang Y jian, Chen Y fan, Wang L, Hu X wen, et al. Prognosis assessment model based on low serum calcium in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respirology* 2022;27(8):645–652.
8. Zhang J, Ali A, Liu Y, Peng L, Pu J, Yi Q, et al. Additive prognostic value of serum calcium to the ESC risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb J* 2023;21(1):20.
9. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol* 2019;12(3):147–158.
10. T Zhang PJXYYLMPXFSJHS. Clinical and prognostic analysis of acute pulmonary thromboembolism in the elderly. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* . 2022.
11. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2020;26(2):65–71.
12. Libby PM. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Twelfth Edition*.; 2022.
13. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(11):2363–2371.

14. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage. *JAMA* 2014;311(23):2414.
15. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the Risk of Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(03):193–198.
16. Maughan BC, Marin M, Han J, Gibbins KJ, Brixey AG, Caughey AB, et al. Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment. *Obstet Gynecol Surv* 2022;77(7):433–444.
17. Zghouzi M, Mwansa H, Shore S, Hyder SN, Kamdar N, Moles VM, et al. Sex, Racial, and Geographic Disparities in Pulmonary Embolism–related Mortality Nationwide. *Ann Am Thorac Soc* 2023;20(11):1571–1577.
18. Deitelzweig SB, Lin J, Johnson BH, Schulman KL. Venous thromboembolism in the US: does race matter? *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(2):133–138.
19. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41(4):543–603.
20. Atamer T, Üniversitesi İ, Fakültesi T, Hastalıkları İ, Dalı A. *TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ-TEMEL HEMOSTAZ TROMBOZ KURSU HEMOSTAZ MEKANİZMASI*.; 2007.
21. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2015;50(4):326–336.
22. GREEN D. Coagulation cascade. *Hemodialysis International* 2006;10(S2). doi:10.1111/j.1542-4758.2006.00119.x.
23. John P. Bilezikian MDWNBDG and MM. *Williams Textbook of Endocrinology Fifteenth Edition*.; 2025.
24. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract* 2016;12(5):426–432.
25. Almuradova E, Cicin I. Cancer-related hypercalcemia and potential treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14. doi:10.3389/fendo.2023.1039490.
26. Shari C. Fox. *Endocrine Secrets SEVENTH EDITION*.; 2020.
27. Becker RC, Sexton T, Smyth SS. Translational Implications of Platelets as Vascular First Responders. *Circ Res* 2018;122(3):506–522.

28. Gurbel PA, Kuliopulos A, Tantry US. G-Protein–Coupled Receptors Signaling Pathways in New Antiplatelet Drug Development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(3):500–512.
29. Grover SP, Mackman N. Tissue Factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(4):709–725.
30. M. E. Mikaelsson. *The Role of Calcium in Coagulation and Anticoagulation*.; 1991.
31. Korytny A, Mazzawi F, Marcusohn E, Klein A, Epstein D. Admission Hypocalcemia and the Need for Endoscopic and Clinical Interventions among Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. *European Surgical Research* 2023;64(4):398–405.
32. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost* 2017;117(02):219–230.
33. Okumus G, Kiyan E, Arseven O, Tabak L, Diz-Kucukkaya R, Unlucerci Y, et al. Hereditary Thrombophilic Risk Factors and Venous Thromboembolism in Istanbul, Turkey: The Role in Different Clinical Manifestations of Venous Thromboembolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2008;14(2):168–173.
34. Klofas ES. Massive pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 1989;7(6):593–597.
35. Toplis E, Mortimore G. The diagnosis and management of pulmonary embolism. *British Journal of Nursing* 2020;29(1):22–26.
36. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest Radiographs in Acute Pulmonary Embolism. *Chest* 2000;118(1):33–38.
37. Thomas SE, Weinberg I, Schainfeld RM, Rosenfield K, Parmar GM. Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Review of Evidence-Based Approaches. *J Clin Med* 2024;13(13):3722.
38. Dabbouseh NM, Patel JJ, Bergl PA. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism. *Heart* 2019;105(23):1785–1792.
39. Dutta T, Frishman WH, Aronow WS. Echocardiography in the Evaluation of Pulmonary Embolism. *Cardiol Rev* 2017;25(6):309–314.
40. 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;8(1):529–539.
41. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux P-Y, Alatri A, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(12):2429–2451.

42. Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Michelassi C, Bauleo C, Monti S, et al. Arterial base deficit in pulmonary embolism is an index of severity and diagnostic delay. *Intern Emerg Med* 2010;5(3):235–243.
43. Klok FA, Mos ICM, Huisman M V. Brain-Type Natriuretic Peptide Levels in the Prediction of Adverse Outcome in Patients with Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):425–430.
44. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart & Lung* 2015;44(4):327–334.
45. Leentjens J, Peters M, Esselink AC, Smulders Y, Kramers C. Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(11):2356–2366.
46. Hull R. Treatment of pulmonary embolism: The use of low-molecularweight heparin in the inpatient and outpatient settings. *Thromb Haemost* 2008;99(03):502–510.
47. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–383.
48. Aleksander Kempny CMKDLCPMWRLMAGSJW. Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015. *Int J Cardiol.* 2019.
49. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(8):1041–1046.
50. Eagleton MJ, Henke PK, Luke CE, Hawley AE, Bedi A, Knipp BS, et al. Inflammation and intimal hyperplasia associated with experimental pulmonary embolism. *J Vasc Surg* 2002;36(3):581–588.
51. 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. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2022;28. doi:10.1177/10760296221113346.
52. Omar HR, Mirsaeidi M, Rashad R, Hassaballa H, Enten G, Helal E, et al. Association of Serum Albumin and Severity of Pulmonary Embolism. *Medicina (B Aires)* 2020;56(1):26.

53. Patterson MT, Prins KW. Noninvasive assessment of liver stiffness in right heart failure: A new phenotype requiring further exploration. *J Heart Lung Transplant* 2024;43(7):1116–1117.
54. Galić K, Pravdić D, Prskalo Z, Kukulj S, Starčević B, Vukojević M. Prognostic value of lactates in relation to gas analysis and acid-base status in patients with pulmonary embolism. *Croat Med J* 2018;59(4):149–155.
55. Gómez CA, Sun C-K, Tsai I-T, Chang Y-P, Lin M-C, Hung I-Y, et al. Mortality and risk factors associated with pulmonary embolism in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11(1):16025.
56. Silver MJ, Giri J, Duffy Á, Jaber WA, Khandhar S, Ouriel K, et al. Incidence of Mortality and Complications in High-Risk Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions* 2023;2(1):100548.
57. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides S V, 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;40(11):902–910.
58. Quezada CA, Bikdeli B, Barrios D, Barbero E, Chiluiza D, Muriel A, et al. Meta-Analysis of Prevalence and Short-Term Prognosis of Hemodynamically Unstable Patients With Symptomatic Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol* 2019;123(4):684–689.
59. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36(10):605–614.
60. Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejón B, Trujillo-Santos J, et al. Risk Stratification of Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism Based on Presence or Absence of Lower Extremity DVT: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2016;149(1):192–200.
61. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458.
62. Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, Tannock IF. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8(11):887–899.

63. Ueno T, Toi M, Koike M, Nakamura S, Tominaga T. Tissue factor expression in breast cancer tissues: its correlation with prognosis and plasma concentration. *Br J Cancer* 2000;83(2):164–170.
64. Liu J, Xu F, Zhang Z, Zhang Y, Zhen K, Lei J, et al. Comorbidities and high in-hospital mortality of cancer-associated pulmonary embolism: findings from a real-world registry study. *Chin Med J (Engl)* 2023. doi:10.1097/CM9.0000000000002670.
65. Murthi M, Shaka H, El-amir Z, Velagapudi S, Jamil A, Wani F, et al. Association of hypocalcemia with in-hospital mortality and complications in patients with acute pulmonary embolism: results from the 2017 Nationwide Inpatient Sample. *BMC Pulm Med* 2021;21(1). doi:10.1186/s12890-021-01784-0.
66. Zhang Q, Tang X, Shen J. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin calcium combined with Xueshuantong injections in the treatment of elderly acute deep venous thrombosis patients. *Am J Transl Res* 2021;13(4):3120–3128.
67. Ramli NN, Iberahim S, Mohd Noor NH, Zulkafli Z, Tengku Md Shihabuddin TM, Din MH, et al. Haemostasis and Inflammatory Parameters as Potential Diagnostic Biomarkers for VTE in Trauma-Immobilized Patients. *Diagnostics* 2023;13(1):150.
68. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to Interpret and Pursue an Abnormal Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in Adults. *Mayo Clin Proc* 2007;82(7):864–873.
69. LEITNER JM, JILMA B, SPIEL AO, STERZ F, LAGGNER AN, JANATA KM. Massive pulmonary embolism leading to cardiac arrest is associated with consumptive coagulopathy presenting as disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010;8(7):1477–1482.