

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM
DALI

**AKUT PULMONER EMBOLİDE EPAS-1'İN TANISAL VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. AHMET TAHA ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM
DALI

**AKUT PULMONER EMBOLİDE EPAS-1'İN TANISAL VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. AHMET TAHA ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. ABDULLAH İÇLİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Abdullah İÇLİ' ye,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, mesleki yeteneklerimizin gelişmesi için örnek olan, deneyimlerini bizimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Hakan AKILLI, Prof. Dr. Mehmet Akif DÜZENLİ, Prof. Dr. Ahmet SOYLU, Prof. Dr. Alpay ARIBAŐ, Doç. Dr. Yakup ALSANCAK, Doç. Dr. Ahmet Seyfeddin GÜRBÜZ, Doç. Dr. Mustafa ÇELİK, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Lütfü SERTDEMİR ve Dr. Öğr. Üyesi Sefa TATAR' a,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hekim arkadaşlarım Uzm. Dr. Zeynel İNAN, Uzm. Dr. şerif Ahmet KANDEMİR, Uzm. Dr. Yunus Emre YAVUZ, Uzm. Dr. Hasan SARI, Dr. Hüseyin ÖZER, Dr. Nergiz AYDIN, Dr. İrem OKTAY, Dr. Hasan KAN, Dr. Öznur KESKİN, Dr. Enes Ali ASLAN, Dr. Muhammed Fatih KALELİ, Dr. Kübra MENZEK, Dr. Serhat KESRİKLİOğLU, Dr. Büşra ÖZYEŐİL, Dr. şener GÜR, Dr. Mertcan GEZER, Dr. Emirhan FEYZULLAHOğLU, Dr. Nuraigm Molashova, Dr. Zeynep DEMİR' e,

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum koroner yoğun bakım ünitesi, kardiyoloji servisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi hemşire, teknisyen, sekreter ve personelimize,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime,

Asistanlığım süresince iř yoğunluğuma rağmen sonsuz fedakarlık ve sabırla, her zaman yanımda olan ve beni destekleyen sevgili eşim ve canım oğluma,

Sonsuz sevgi, saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

AKUT PULMONER EMBOLİDE EPAS-1'İN TANISAL VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Ahmet Taha ŞAHİN, Uzmanlık Tezi,

KONYA, 2023

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız pulmoner tromboemboli hastalarında başvuru anında bakılan laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemlerine ek olarak hipoksi ile artışı kanıtlanan bir biyomarker olan EPAS-1 düzeylerinin tanı anında ve tedavi sonrasında değişimlerini ortaya koymaktır.

Yöntem: Çalışmamıza Kardiyoloji kliniğinde takip edilen tanı konulmuş 60 adet pulmoner emboli hastası ve Kardiyoloji polikliniğine muayene olup pulmoner embolisi olmayan benzer demografik özelliklere sahip 60 adet kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastalara başvuru anında belirlenen laboratuvar parametreleri bakılmış, elektrokardiyografik, ekokardiyografik ölçümleri kaydedilmiştir. Ayrıca pulmoner emboli risk ve şiddet skorlamaları uygulanmış buna ek olarak EPAS-1 düzeyleri çalışılmıştır. Tedavi yanıtını belirlemek için 3 gün sonra EPAS-1 düzeylerinin kontrolü yapılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Her iki grup arasında demografik özellikler, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve akciğer hastalığı açısından fark yoktu. EPAS-1 düzeyleri tanı anında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($(3,6\pm 1,42/1,57\pm 0,45)$, $p<0.001$). Hasta grubunda PESI şiddet skoru ve risk skoru ile istatistiksel anlamlı şekilde pozitif yönde korelasyon gösterdi. EPAS-1 düzeylerinin hastaların tedavileri ile gerilediği ve tedavi çeşitlerine göre düşme eğilimlerinin farklı olduğu gösterildi. Exitus olan hastalarda ise tedaviye rağmen EPAS-1 düzeylerinin artmaya devam ettiği gösterildi ($p:0.014$)

Sonuç: Pulmoner tromboemboli hastalarında halen tanı koydurucu veya dışlama kriteri olarak kullanılabilecek bir biyomarker bulunmamaktadır. EPAS-1 düzeylerinin pulmoner emboli hastalarında tanı anında yükseldiği tespit edilmiş, medikal tedavi başarısı sonrasında düşüşü gösterilmiştir. Çalışmamız, pulmoner emboli hastalarında skorlama sistemleri ve diğer kullanılan laboratuvar parametreleri ile anlamlı ve korele seyreden EPAS-1 seviyelerinin, hastalığın tanı sürecinde öngördürücü bir değer olarak

kullanılabilmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir rol alması açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, EPAS-1, Wells skoru, Geneva skoru, PESI skoru, pulmoner arter basıncı, kronik hipoksi, derin ven trombozu, travma, dispne

ABSTRACT

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF EPAS-1 IN ACUTE PULMONARY EMBOLISM

**Dr. Ahmet Taha ŞAHİN,
KONYA, 2023**

Objective: Our aim in this study is to reveal the changes in EPAS-1 levels, a biomarker proven to increase with hypoxia, at the time of diagnosis and after treatment, in addition to the laboratory parameters and scoring systems examined at the time of admission in patients with pulmonary thromboembolism.

Materials and Methods: Our study included 60 diagnosed pulmonary embolism patients who were followed up in the Cardiology clinic and 60 control groups with similar demographic characteristics who were examined in the Cardiology outpatient clinic and did not have pulmonary embolism. Laboratory parameters determined at the time of admission were examined, and electrocardiographic and echocardiographic measurements were recorded. Additionally, pulmonary embolism risk and severity scores were applied and EPAS-1 levels were studied. To determine the treatment response, EPAS-1 levels were checked after 3 days and compared with the control group.

Results: There was no difference between the two groups in terms of demographic characteristics, hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease and lung disease. EPAS-1 levels were found to be higher at the time of diagnosis compared to the control group (($3.6 \pm 1.42 / 1.57 \pm 0.45$), $p < 0.001$). It showed a statistically significant positive correlation with PESI severity score and risk score in the patient group. It was shown that EPAS-1 levels decreased with the treatments of the patients and their tendency to decrease was different depending on the treatment types. It was shown that EPAS-1 levels continued to increase in patients who died despite treatment ($p: 0.014$).

Conclusion: There is currently no biomarker that can be used as a diagnostic or exclusion criterion in patients with pulmonary thromboembolism. EPAS-1 levels were found to be increased in pulmonary embolism patients at the time of diagnosis, and were shown to decrease after the success of medical treatment. Our study is important in that EPAS-1 levels, which are significant and correlated with scoring systems and

other laboratory parameters used in pulmonary embolism patients, can be used as a predictive value in the diagnosis process of the disease and play a complementary role in the evaluation of treatment response.

Keywords: Pulmonary embolism, EPAS-1, Wells score, Geneva score, PESI score, pulmonary artery pressure, chronic hypoxia, deep vein thrombosis, trauma, dyspnea

İÇİNDEKİLER

AKUT PULMONER EMBOLİDE EPAS-1'İN TANISAL VE PROGNOSTİK ÖNEMİ	iv
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Epidemiyoloji	2
2.2 Patofizyoloji	4
2.2.1 Hiperkoagulabilite	4
2.2.2 Derin Ven Trombozu ile Pulmoner Emboli İlişkisi	5
2.3 Tanı	6
2.3.1 Klinik Başvuru	6
2.3.2 Ayırıcı Tanı	10
2.3.3 Klinik Pulmoner Emboli Sendromları	10
2.3.4 Görüntüleme dışı tanı yöntemleri	13
2.3.5 Görüntüleme Yöntemleri	15
2.4 Tedavi	19
2.4.1 Akut Tedavi	21
2.4.2 Uzun dönem tedavisi	24
2.5 EPAS-1	25
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1 Verilerin Analizi	29
4. BULGULAR	30
4.1 Çalışma Grubunun Temel Demografik ve Klinik Özellikleri	30
4.2 Çalışma Grubunun Laboratuvar Parametreleri	31
4.3 Çalışma Grubunun Elektrokardiyografik ve Ekokardiyografik Ölçümleri	32
4.4 Hasta Grubunun Hastalıkla İlişkili Bulgularının Dağılımı	34
4.5 EPAS-1 ile İlgili Parametrelerin İncelenmesi	36

4.6 Korelasyon Analizi	40
4.7 ROC Eğrisi Analizi Sonuçları	41
5. TARTIŞMA	44
KISITLILIKLAR	50
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	51

TABLULAR

Tablo 1: Venöz Tromboembolizm İçin Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri	3
Tablo 2: Modifiye edilemeyen Majör VTE risk faktörleri	4
Tablo 3: Pulmoner emboli ile ilişkili semptom ve bulgular	6
Tablo 4: Klasik Wells Kriterleri	7
Tablo 5: Modifiye Geneva Kriterleri	7
Tablo 6: Basitleştirilmiş Wells Kriterleri	8
Tablo 7: Pulmoner emboli için PERC kriterleri	9
Tablo 8: YEARS kriterleri	9
Tablo 9: Pulmoner Embolinin Ayırıcı Tanısı	10
Tablo 10: Akut Pulmoner Emboli Sınıflaması	11
Tablo 11: Pulmoner embolinin elektrokardiyografik bulguları	14
Tablo 12: Pulmoner embolinin ekokardiyografik bulguları	16
Tablo 13: Pulmoner emboli risk kategorileri	19
Tablo 14: Pulmoner emboli ciddiyet indeksi (PESI) skorlaması	20
Tablo 15: Hestia Kriterleri	21
Tablo 16: Hasta ve Kontrol Gruplarında Demografik Özelliklerin Dağılımı	30
Tablo 17: Laboratuvar Parametrelerinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Dağılımı	31
Tablo 18: Hasta ve Kontrol Gruplarında EKO ve EKG Bulgularının Dağılımı	32
Tablo 19: Pulmoner Emboli Tanılı Hastalarda Bulguların Dağılımı	34
Tablo 20: Pulmoner Emboli Tanılı Hastalarda PESI Grup ve Risk Gruplarına Göre Yatış EPAS-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 21: Pulmoner Emboli Tanılı Hastalarda Yatış ve Taburculuk EPAS-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması	38
Tablo 22: Pulmoner Emboli Tanılı Hastalarda Tedavi ve Exitus Durumuna Göre Delta EPAS-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 23: Pulmoner Emboli Tanılı Hastalarda Yatış ve Delta EPAS-1 Düzeyleri ile Verilerin Karşılaştırılması	40
Tablo 24: EPAS Parametresinin ROC Analiz Tablosu	41
Tablo 25: Geneva Skor Gruplarında EPAS Cut-Off Değerinin Belirleyici Özellikleri	43

ŞEKİLLER

Şekil 1: Bilgisayarlı Tomografide pulmoner emboli görünümü	17
Şekil 2: Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri	28
Şekil 3: PESI Gruplarına Göre Yatış EPAS-1 Düzeyinin Dağılımı	38
Şekil 4: Pulmoner Emboli Tanılı Hastalarda Hastane Yatışı ve Taburculuktaki EPAS-1 Düzeyi	39
Şekil 5: EPAS için ROC Eğrisi	42

KISALTMALAR

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARNT: Aril Hidrokarbon Nükleer Taşıyıcı
ASE: Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu
BNP: Beyin Natriüretik Peptid
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CRP: C Reaktif Protein
DM: Diyabetes Mellitus
DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT: Derin Ven Trombozu
EACVI: Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği
ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenatörü
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
ELISA: Enzim Bağlantılı İmmünosorban Tahlil
EPAS-1: Endotelyal PAS Domain-1
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HIF: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör
HIT: Heparin ile İndüklenmiş Trombositopeni
HRE: Hipoksi Yanıt Elemanı
HT: Hipertansiyon
KAH: Koroner Arter Hastalığı
LA: Sol Atriyum
LVEDD: Sol Ventrikül End-diyastolik çap
LVESD: Sol Ventrikül End-sistolik çap
MRA: Manyetik Rezonans Anjiyografi
NPV: Negatif Prediktif Değer
PAB: Pulmoner Arter Basıncı
PE: Pulmoner Emboli
PERC: Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri
PESI: Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi
PPV: Pozitif Prediktif Değer
PW: Pulse Wave (Nabız Dalga)
ROC: Receiver Operating Characteristics)
RV FAC: Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi
sPAP: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
sPESI: Sadeleştirilmiş Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi
TAPSE: Triküspit Annüler Plan Sistolik Hareketi
TY: Triküspit Yetmezliği
UFH: Unfraksiyone Heparin
VKA: Vitamin K Antagonisti
VTE: Venöz Tromboemboli

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner embolizm (PE) ve derin ven trombozu (DVT); miyokard enfarktüsü ve inme ile birlikte dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir (1). Birlikte venöz tromboembolizm (VTE) olarak adlandırılan hastalığın fatalite oranı yaklaşık % 15'tir (2). Pulmoner embolizm tanısıyla tedavi edilen hastalar kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ya da bacaklarda venöz yetersizlik nedeniyle yaşam kalitesi bozulmuş şekilde hayatlarını idame ettirmek durumunda kalabilirler (3). Tanı yaşı aralığı geniş olup daha çok yaşlıları etkilese de gençlerde de görülme sıklığı yüksektir (4). İlk olayla birlikte antikoagulasyon tedavisi sona erdikten sonra travma, cerrahi ve oral kontraseptif kullanımı gibi presipite eden bir sebep yoksa tekrarlama olasılığı yüksektir (5). Başlama zamanı öngörüsü ise zayıftır (6).

Pulmoner emboli tanısı konulması için spesifik bir tanısal test mevcut değildir ve klinisyenlerin tanı koyabilmek için ayırıcı tanılar arasında dikkatli olmaları önem taşır (7). Pulmoner embolinin görüntülenmesi için bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi altın standarttır (8). Klinik olasılığı düşük olan hastalarda, negatif prediktivitesi yüksek olduğu için D-dimer sıklıkla kullanılmaktadır (9). Ana zorluk artık BT taramasının aşırı kullanılması ve hastanın anamnezi, fizik muayenesi, klinik olasılık skorlama sistemlerine daha az dikkat edilmesidir (10). Modern tıbbın ilerlemesi ile görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılması ve bunlara aşırı güvenme, radyasyon ve intravenöz kontrast madde açısından fazla maruziyet; bununla birlikte maliyet artışı, renal etkilenme, anafaksi gibi riskler ile sonuçlanmaktadır (11).

Akut PE tanısı konulduğunda hızlı şekilde risk sınıflaması yapılmalıdır ve bu etkili antikoagulan tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir (12). Yüksek riskli hastalar tromboliz, kateter embolektomi, cerrahi embolektomi ve inferior vena kava filtresi yerleştirilmesinden fayda görebilirler (13). Genel fiziksel muayene, kalp hızı, kan basıncı, solunum hızı, vücut sıcaklığı gibi vital bulguların ölçülmesi, kardiyak biyobelirteçlerin kullanılması, ekokardiyografi ile sağ ventriküler fonksiyonların değerlendirilmesi ile tutarlı prognoz hesaplaması yapılmaya çalışılır (14). Bu risk sınıflama değişkenleri hastaneye kabulden sonraki birkaç gün içinde klinik bozulma ve olumsuz sonlanımları, ilk başvuruda hemodinami stabil olsa bile öngörebilmektedir (15).

Pulmoner emboli hastalarının tedavisinde risk sınıflaması önemlidir (16). Hemodinamisi instabil ve yüksek riskli hasta gruplarının tedavisinde trombolitik tedaviler kullanılır (17). Çoğu PE hastasında direkt oral antikoagulanlar ve vitamin K antagonisti kullanılabilir (18). Kanser ilişkili tromboz durumlarında düşük molekül ağırlıklı heparin veya kanama riski düşükse oral Xa inhibitörleri kullanılabilir (19). Böbrek yetersizliği durumlarında takip kolaylığı ve kanama açısından dikkatli olmak için unfraksiyone heparin tercih edilir (20).

Venöz tromboemboli insidansını azaltmak için profilaksi önlemlerine dikkat edilmesi ve uyarıların titizlikle uygulanması önem arz etmektedir (2). Dahili servislerde hastaneye yatırılan risk altındaki hastalar, cerrahi servislerinde yatan hastalara göre daha az kılavuza dayalı profilaksi almaktadırlar (21). Yetersiz profilaksi alan hastane içi hastalar, VTE'lerin yaklaşık dörtte birini oluşturmaktadırlar (22). Profilaksi uygulamasını artıracak eğitimler, bilgisayar temelli uyarılar ve yüksek riskli olup profilaksi almayan hastalardan sorumlu hekim ve hemşirelere yönelik uyarılar bu konuda farkındalığı artıracak önlemlerdir.

Pulmoner emboli tanısı konulması ve tedavi takibi için daha öncesinde birçok biyomarker denenmiştir (23, 24). Bu denemeler sonucunda sadece D-Dimer tetkiki özellikle düşük riskli PE şüphesi olan hasta grubunda negatif prediktif değeri yüksek bir test olarak dışlama kriterlerinde kullanılmaktadır (25). EPAS-1 ise özellikle hipoksi durumlarında seviyesinin yükseldiği daha önce çalışmalarda kanıtlanmış bir biyomarker olarak görülmektedir (26). Biz de bu çalışmamızda EPAS-1 düzeylerinin pulmoner emboli hasta grubunda tanısında ve tedavi takibinde düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji

VTE insidansı her yılda her 1000 hastada 1.5 civarındadır. DVT olguları, PE olgularının yaklaşık iki katıdır (27). Çocuklarda dahi hastalık görülmesine rağmen insidans yaşla beraber artmaktadır (28). Erkek ve kadınlar arasında ise sıklık açısından fark yoktur (27). VTE olgularının yaklaşık yarısı idiyopatiktir ve önceden travma, cerrahi,

immobilizasyon veya kanser tanıları olmadan ortaya çıkar (29). Protrombotik etkileri bilinen Faktör V Leiden mutasyonu gibi gen polimorfizmleri haricinde çeşitli genler de VTE riski ile ilişkilendirilmiştir (18). Fatal PE için klinik öngördürücüler arasında anatomik olarak masif PE, 75 yaş ve üzeri hastalar ile kanser yer almaktadır (30).

Epidemiyolojide VTE ve arteryel tromboz; yaş, sigara içme, diabetes mellitus ve kötü lipit profili gibi ortak risk faktörlerini paylaşmaktadırlar (31). Birleşik Devletlerde yapılan bir çalışmada VTE tanılı hastalara en sık eşlik eden komorbiditenin hipertansiyon olduğunu ortaya koymuştur (32). Yeni tanılı VTE hastaları, uzun dönemde artmış miyokard enfarktüsü ve inme riski altındadır. Metabolik sendrom da VTE hastaları için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (33). Ayrıca yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri bu hasta grubunda düşük saptanmıştır (34). Stres, obezite ve fazla kırmızı et tüketiminin de daha yüksek VTE insidansı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (35). Tablo-1 VTE için modifiye edilebilir risk faktörlerini göstermektedir.

Tablo 1: Venöz Tromboembolizm İçin Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri

Hipertansiyon
Obezite
Metabolik Sendrom
Sigara içme
Anormal Lipit Profili
Fazla kırmızı et tüketimi

Çoğu risk faktörü modifiye edilemez (Tablo-2). Kalp yetersizliği, solunum yolları ve idrar yolları enfeksiyonları ile kanser, VTE etyolojisinde önemli yer oynarlar (36). Özellikle pankreas, mide ve prostat kanserleri ve myeloproliferatif hastalıklar presipite eden faktörler arasında öne çıkarlar (37). Hamilelik, hormonal kontrasepsiyon, postmenapozal hormonal tedavinin her biri artmış risk ile ilişkilidir (38).

Tıbbi rahatsızlıklar nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalar VTE gelişimi açısından risk altındadırlar. Özellikle postoperatif venöz tromboz ile ilişkili staz ve hareketsizlik, hastaneden taburculuk sonrasında artabilir (39). Taburculuk esnasında hastaların profilaktik tedavi almaları açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Üst ekstremitelerde venöz trombozları da kalp pilleri ve kateterlerin daha sık kullanılmaları nedeniyle giderek artmaktadır (40). Worcester Venöz Tromboembolizm Çalışması'nda toplumda VTE'ye yakalanan kişilerin %23'ü cerrahi geçirmiş ve %36'sı son 3 ay içerisinde hastaneye yatırılmıştır (41). Bu hastaların da yaklaşık yarısından azı profilaktik antikoagulan tedavi almıştır.

Tablo 2: Modifiye edilemeyen Majör VTE risk faktörleri

İleri yaş
Karotis ve koroner hastalık dahil olmak üzere arteriyel hastalıklar
Aile öyküsü
Yakın zamanlı immobilité
Konjestif Kalp Yetmezliği
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Akut İnfeksiyon
Uzun süreli hava seyahati
Hamilelik, oral kontraseptif ilaçlar ve postmenapozal hormon replasman tedavisi
Kalp pilleri ve santral venöz kateterler
Hiperkoagulabil durumlar

2.2 Patofizyoloji

2.2.1 Hiperkoagulabilite

İntravasküler koagülasyona neden olan üç faktör Virchow triadı olarak bilinir: Damar duvarına lokal travma, hiperkoagulabilite ve staz (42). Pulmoner emboli patogenezi kalıtsal ve edinsel risk faktörlerine göre ikiye ayrılmıştır. Ancak trombofilik ve edinsel risk faktörlerinin kombinasyonu aşikar tromboza daha sık neden olduğu görülür (43).

Genetik trombofilinin en sık iki nedeni faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonudur (44). Faktör V Leiden mutasyonu VTE gelişim riskini yaklaşık üç kat artırmaktadır (45). Bu mutasyona sahip bireylerin oral kontraseptif ajan kullanmaları ise riski on kata kadar artırmaktadır (6). Protrombin gen mutasyonunun ise venöz tromboemboli riskini yaklaşık iki kat artırdığı görülmüş ve bir çalışmada prevalansının %3.9 olduğu öne sürülmüştür (46). En sık edinsel trombofili sebebi ise antifosfolipit sendromudur (47). Arteriyel ve venöz tromboemboliye, tekrarlayan fetüs ölümlerine neden olabilir. Dikkatli bir aile öyküsü, etyoloji araştırılırken önem arz etmektedir.

2.2.2 Derin Ven Trombozu ile Pulmoner Emboli İlişkisi

Venöz trombüs, tutunduğu yerden ayrıldıktan sonra vena kava aracılığıyla sağ atrium ve sağ ventrikülden geçerek pulmoner arteriyel dolaşıma ulaşır. Büyük trombüsler, pulmoner arter bifurkasyon seviyesinde kalarak eğer tarzı bir pulmoner emboliye neden olabilir. Majör bir pulmoner arter dalı tıkanması ise daha sık görülür.

Pulmoner vasküler tutulumun derecesi ve eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar, sağ ventrikül disfonksiyonu olup olmayacağının en önemli belirteçleridirler (48). Tıkanıklık derecesi arttıkça, pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direnç yükselir. Bu yükselmeler; hipoksemi, serotonin artışı ve refleks pulmoner arter vazokonstriksiyonunun sonucudur (49). Basınç yükü artan sağ ventrikül, olumsuz klinik sonlanım noktalarını gösteren pro-beyin natriüretik peptit (pro-BNP), beyin natriüretik peptit (BNP) ve troponin gibi kardiyak biyobelirteçlerin artmasına neden olur (50).

Pulmoner arter basıncındaki ani yükselme, sağ ventrikül ard yükünü de artırarak sağ ventriküler dilatasyon ve disfonksiyon gelişmesine neden olur (51). Sağ ventrikül dilate oldukça interventriküler septum sola kayar. Sonuç olarak sol ventrikülün daha az dolmasına ve kalp debisi ile arter basınçlarının düşmesine neden olur. Masif PE sonrasında artmış sağ ventriküler duvar gerilimi, sağ koroner arter akımını azaltarak sağ ventriküler myokardiyal oksijen ihtiyacını artırarak iskemiye neden olur (52). Bu da dolaşım kollapsı ve ölüme sebep olabilir.

2.3 Tanı

Pulmoner emboli tanısı önlenmesinden daha zor olup doğru tanı konulması ve risk sınıflaması yapılması, tedavi tercihleri ve takip açısından önemlidir. PE tanısı için daha güvenilir invazif olmayan yaklaşımlar her dönemde araştırılmaktadır. PE tanısı için en büyük zorluk tanıyı düşünmek ve astım, pnömoni, kalp yetersizliği gibi durumlarla karışabileceğini akılda tutmaktır. PE şüphesi yüksek olan durumlarda göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) ve pulmoner arter BT anjiyografisi en yardımcı testlerdir (53). Klinik olasılığın düşük olduğu durumlarda D-dimer enzim bağlantılı immünozorban tahlil (ELISA) ile çalışılabilmektedir (54).

2.3.1 Klinik Başvuru

Pulmoner embolinin semptom ve bulguları non spesifiktir. Bu yüzden klinik olarak PE tanısından şüphelenmek son derece önemlidir. Nefes darlığı en sık karşılaşılan semptomdur, takipne ise en sık PE bulgusudur (Tablo-3). Ciddi dispne, siyanoz, senkop ciddi ve hayatı tehdit eden PE gösterir, göğüs ağrısı sık görülen bir semptom değildir (55). Bazı hastalarda ciddi plöretik tarzda ağrılar olabilir, bu da genelde embolinin distal damar yatağını etkilediğini ve plevraya yakın olduğunu gösterir (56).

Tablo 3: Pulmoner emboli ile ilişkili semptom ve bulgular

Semptomlar	
Dispne	Göğüs Ağrısı
Anksiyete	Öksürük
Bulgular	
Takipne	Taşikardi
Ateş	Sağ sternal kenarda sistolik üfürüm
Sertleşmiş P2	Hemoptizi
Bacak ödemi	Bacakta hassasiyet

Pulmoner emboli tanısını kolaylaştırmak için tanısal algoritmalar geliştirilmişlerdir. Bunlardan en çok kullanılanları Klasik Wells kriterleri ve Modifiye Geneva kriterleridir (Tablo-4 ve Tablo-5). Bu algoritmalarla PE şüphelenilen olguların yaklaşık yarısı düşük riskli olarak değerlendirildiği bir çalışma da ortaya konmuştur (57). Bu çalışmada düşük riskli kabul edilen olguların %5'inde pulmoner emboli tespit edilmiştir (58). Yine de klinik pratikte bu algoritmaların her hastaya kolaylıkla uygulanamadığı gerekçesiyle Wells kriterleri revize edilerek basitleştirilmiş Wells kriterleri ortaya konmuştur (Tablo-6) (59).

Tablo 4: Klasik Wells Kriterleri

>4: Yüksek olasılık	<4: Yüksek olmayan olasılık	Skor puanları
DVT semptom ya da bulguları		3
PE'den daha olası alternatif tanı olması		3
Kalp hızı>100/dk		1.5
4 hafta içerisinde hareketsizlik ya da cerrahi		1.5
Geçirilmiş PE ya da DVT		1.5
Hemoptizi		1
6 ay içerisinde tedavi edilmiş ya da metastatik kanser		1

Tablo 5: Modifiye Geneva Kriterleri

BULGU	PUAN
Kalp hızı >95/dk	5
Kalp hızı 75-94/dk	3
Bacağın palpasyon ile ağrısı veya tek taraflı bacakta ödem/şişlik	4
Daha önceden DVT veya PE hikayesi	3
Tek taraflı alt ekstremitede kırık	3
Aktif kanser varlığı	2
Hemoptizi	2
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktür öyküsü	2
>65 yaş	1

Toplam puan:
0-3: Düşük olasılık
4-10: Orta olasılık
≥11: Yüksek olasılık

Tablo 6: Basitleştirilmiş Wells Kriterleri

BULGU	PUAN
DVT semptom ve bulguları	1
PE'den daha olası alternatif bir tanı	1
Kalp hızı >100/dk	1
4 hafta içerisinde hareketsizlik ya da cerrahi	1
Geçirilmiş DVT veya PE	1
Hemoptizi	1
6 ay içerisinde tedavi edilmiş ya da metastatik kanser	1
<1 skor puanı: Yüksek olmayan olasılık, ≥1 skor puanı: Yüksek olasılık	

Pulmoner emboli olgularının yönetimi için öncelikle doğru bir risk sınıflaması yapılması gerekmektedir. PE olgularında klinik karar verme sürecini kolaylaştırmak ve doğru tedavi seçiminde yön göstermesi için birçok klinik skorlama geliştirilmiştir (60). Ancak bu skorlamalar bazı yönlerden daha çok kafa karışıklığına neden olmuştur. Klinik şüphe ile gelen hastalarda yaklaşım şu şekilde özetlenebilir. Düşük olasılıklı hastalarda (Wells skoru <2) Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC) ile değerlendirme önerilir (Tablo-7). Eğer PERC skoru ≥1 ise D-dimer testi ile değerlendirilmelidir (61). Ek olarak PERC skorlaması yüksek riskte şüphelenilen hastalarda kullanılması önerilmez. Orta olasılıklı PE hasta grubunda (Wells skoru 2-6) ise D-dimer testi çalışılması önerilir. Bu grupta negatif D-dimer ile ileri incelemeye gerek kalmadan PE güvenle dışlanabilir. Yakın zamanda orta olasılıklı grupta D-dimer güvenilirliğini artıracak algoritmalar üzerine çalışılmıştır. YEARS algoritması da bunlardan biridir (Tablo-8). Hastada YEARS

kriterlerinden en az biri varsa D-dimer >0.5 mg/L ise pulmoner BT anjiografi çekilmesi önerilir (62, 63). YEARS kriterlerinden hiçbirini karşılamıyorsa D-dimer >1 mg/L üzerine pulmoner BT anjiografi çekilmesi önerilir. YEARS kriterlerinin de antikoagulan kullanan orta olasılıklı grupta ve kritik hasta gruplarında kullanılması önerilmez. Yüksek olasılıklı PE grubunda (Wells skoru >6) ise direkt pulmoner BT anjiografi çekilmesi önerilir (64).

Tablo 7: Pulmoner emboli için PERC kriterleri

Bulgu	Hayır	Evet
Yaş ≥ 50	0	1
Kalp hızı ≥ 100 /dk	0	1
Oda koşullarında O ₂ saturasyonu $<95\%$	0	1
Tek taraflı bacak şişliği	0	1
Hemoptizi	0	1
1 ay içerisinde cerrahi veya travma	0	1
Hormonal tedavi alımı	0	1
Herhangi bir kriter pozitifse pulmoner emboli dışlanamaz.		

Tablo 8: YEARS kriterleri

Bulgu	Hayır	Evet
DVT klinik bulguları	0	1
Hemoptizi	0	1
PE en olası tanı	0	1

2.3.2 Ayırıcı Tanı

Pulmoner emboli ayırıcı tanısı oldukça geniş bir yelpazeyi kapsar ve akut miyokard enfarktüsünden basit anksiyete durumlarına kadar değişmektedir (Tablo-9). Bazı hastalarda aynı anda eşlik eden pnömoni veya konjestif kalp yetersizliği gibi durumlar da görülebilir (56).

Tablo 9: Pulmoner Embolinin Ayırıcı Tanısı

Anksiyete
Pnömoni, Bronşit
Miyokard İnfarktüsü
Perikardit
Konjestif Kalp Yetmezliği
İdiopatik Pulmoner Hipertansiyon
Plörezi
Kostokondrit

2.3.3 Klinik Pulmoner Emboli Sendromları

Erken dönemde yapılan PE sınıflaması hastalara verilecek tedavi planlaması ve prognoz tayinleri için önem arz etmektedir (Tablo-10). Submasif PE, masif PE'ye göre daha sık görülür.

Tablo 10: Akut Pulmoner Emboli Sınıflaması

Sınıflama	Başvuru	Tedavi
Masif PE	Sistolik kan basıncı <90 mmHg ya da kötü doku perfüzyonu ya da çoklu organ yetersizliği ile birlikte sağ veya sol ana pulmoner arterde trombüs	Tromboliz veya embolektomi ya da inferior vena kava filtresi ile birlikte antikoagulasyon
Submasif PE	Hemodinamik olarak stabil ancak orta ila ciddi sağ ventriküler disfonksiyon ya da genişleme mevcut	Antikoagulasyon, gerekli durumlarda tromboliz ya da embolektomi
Küçük - Orta PE	Normal hemodinami ve normal sağ ventriküler boyut ve işlev	Antikoagulasyon

2.3.3.1 Masif Pulmoner Emboli

Pulmoner vasküler yatağın en az yarısını etkileyen embolik hadiseye sahip olgular masif PE olarak tanımlanır. Bu hastalar kardiyojenik şok ve çoklu organ yetmezliği tablolarına daha yatkındırlar (65). Mental durumda bozulma, akut böbrek ve hepatik yetersizlik sık bulgulardır (66). Trombüs genelde bilateral yayılım gösterir. Dispne en sık semptom olarak görülür ve sistemik hipotansiyon gelişimi çoğunlukla eşlik eder (67). Aşırı mayi desteği, sağ kalp yetersizliği bulgularını agra ve ederek kliniği daha kötü yönde etkileyebilir.

2.3.3.2 Orta ile Büyük (Submasif) Pulmoner Emboli

Genellikle pulmoner vasküler yatağın yaklaşık üçte birinin etkilendiği bu olgular genelde troponin ve BNP gibi kardiyak biyobelirteçlerde yükselme ile sağ ventrikülde

ciddi olmayan etkilenmelerle kendilerini gösterirler (68). Normal sistemik arteriyel basınçları koruma eğiliminde olurlar. Kardiyopulmoner komorbiditelerin eşlik etmediği olgularda genelde daha iyi seyrederler (69). Ancak yeterli antikoagulasyonla dahi rekürren PE gelişme riski vardır (29). Mortalite riskleri daha düşük olup genelde antikoagulan tedaviye iyi yanıt verirler (70).

2.3.3.3 Küçük ile Orta Pulmoner Emboli

Bu hasta grubu normal sistemik arteriyel basınç, kardiyak biyobelirteç salınımı olmaması ve normal sağ ventriküler fonksiyonlar ile karakterizedir (71). Klinik olarak stabil görünürler ve medikal tedavi ile tam iyileşme sağlanır.

2.3.3.4 Pulmoner İnfarktüs

Embolinin genelde plevral yatağa yakın yerde takılması sonucu görülen bu klinik durumda plöretik tarzda göğüs ağrısı görülür (72). Hastaların şikayetleri devamlı olabileceği gibi, gelip geçici de görülebilir. Embolizmden genellikle bir hafta sonra doku infarktüsü ve sonrasında ateş, lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı ile karakterizedir (73).

2.3.3.5 Paradoks Embolizm

Sıklıkla patent foramen ovaleden geçen bir venöz trombozun neden olduğu akut inme ile ortaya çıkabilen klinik durumdur (74). Bu gruptaki çoğu hastada inme sırasında derin venöz tromboz gösterilemez ve kriptojenik inmelerin bir sebebi olarak gösterilir (75). Aynı şekilde antikoagulan tedavi ile takip ve bazı durumlarda patent foramen ovalenin kapatılması tedavi seçenekleridir.

2.3.3.6 Trombotik olmayan pulmoner emboli

Trombüs dışında yağ, tümör, hava ve amniyotik sıvılara bağlı emboliler gelişebilir (76, 77). Yağ embolisi genelde uzun kemik kırıkları ile komplike olan künt travmadan sonra görülür (78). Hava embolisi ise santral venöz kateter yerleştirilmesi veya çıkarılması sırasında gelişebilir (79). Amniyotik sıvı embolisi daha ciddi klinik tablolarla seyreden bir tablodur ve solunum yetersizliği, kardiyojenik şok ve dissemine intravasküler koagülasyon ile birlikte (80). İntravenöz ilaç kullanıcıları da bazen yabancı maddeleri kendi vücutlarına enjekte edebilirler ve bunlara bağlı da embolik hadiseler görülebilir (81). Bu hastalar ayrıca endokardit tabloları ile seyreden septik PE tablolarına da yatkındırlar.

2.3.4 Görüntüleme dışı tanı yöntemleri

2.3.4.1 Plazma D-dimer tahlili

D-dimer tahlili, PE'li çoğu hastada PE'yi engellemeye yetecek kadar olmayan ancak bir miktar fibrin pıhtısını D-dimerlere yıkan süregelen endojen fibrinoliz oluşumuna dayanır (82). Plazma D-dimer konsantrasyonlarının artması, PE varlığı için sensitif olsa da spesifik değildir (83). D-dimer seviyesi; kanser, sepsis ve sistemik hastalıklarda, ayrıca postoperatif dönemde yükselebilir (24). Bu nedenle ideal olarak PE'den şüphelenilen ek sistemik hastalığı olmayan düşük riskli hastalarda dışlama testi olarak kullanılabilir. Kanada'da yapılan bir randomize kontrollü çalışmada düşük klinik PE olasılıklı negatif D-dimer sonuçlu hastalarda dışlama için ek tanısal test gerekmediği bulunmuştur (63).

2.3.4.2 Arter Kan Gazı

Arteryel oksijen saturasyonlarını tespit etmek ve takip amacıyla kullanılır. Güncel PE tanı algoritmalarında yer almamaktadır. Non invazif olarak parmak ucu veya kulak memesine yerleştirilen oksimetreler aracılığıyla da arteryel kan gazı takipleri de yapılabilmektedir.

2.3.4.3 Elektrokardiyogram

Elektrokardiyografi (EKG), şüpheli klinikle gelen hastalarda PE tanısını destekleme ve akut miyokard infarktüsü gibi ayırıcı tanıları ekarte etmede yardımcı olur (84). Pulmoner embolisi olan hastalarda sinüs taşikardisi, hafif ST ve T dalga anormallikleri, inkomplet veya komplet sağ dal bloğu, S1Q3T3 paterni, atriyal fibrilasyon ve av tam blok gibi geniş bir EKG çeşitliliği görülebilir (Tablo-11) (85). Ayrıca PE hastalarında EKG tamamen normal de olabilir (86). V1'den V4'e kadar T dalga negatifliği akut PE olgularında sağ ventriküler disfonksiyonu tespit etmede en yüksek tutarlılığa sahiptir (87).

Tablo 11: Pulmoner embolinin elektrokardiyografik bulguları

Sinüs taşikardisi
İnkomplet ya da komplet sağ dal bloğu
Sağ eksen sapması
III. derivasyon ve aVF ya da V1-4'te T dalga negatifliği
I.derivasyonda S dalgası ve III.derivasyonda Q dalgası ile T negatifliği (S1Q3T3)
90 dereceden büyük QRS eksenini ya da indetermine eksen
Atrial fibrilasyon ya da flutter

2.3.5 Görüntüleme Yöntemleri

2.3.5.1 Göğüs Radyografisi

Nefes darlığı ile başvuran hastalarda göğüs radyografisi sıklıkla istenir. PE tespit edilen hastalarda göğüs radyografisi normal olabileceği gibi, grafide pulmoner emboliden şüphelendirecek bazı bulgular da vardır (88). Diyafram üzerinde periferik kama biçiminde yoğunluk artışı (Hampton hörgücü) genelde pulmoner infarktüsü gösterir (89). Ayrıca pulmoner arter genişlemesi de PE kliniğinin bir bulgusu olarak görülebilir. Ayrıca göğüs radyografisi pnömoni ve pnömotoraks gibi hastalıklardan tanıyı ayırt etmede rol oynayabilir (90).

2.3.5.2 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, akut PE'den şüphelenilen hastaların neredeyse yarısında normal olarak saptanır (91). Ancak ekokardiyografik bulgular hem tanı koymada hem de PE'nin sağ ventrikül üzerindeki etkilerini değerlendirmede kritik rol oynar (Tablo-12). Orta-ciddi sağ ventriküler hipokinezi, sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği, sağ atrium ve sağ ventrikülde trombus, patent foramen ovale mortalite ve PE rekürren riski yüksek olan hastalarda görülür (92). Ayrıca PE'yi taklit edebilen miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve perikardiyal hastalıkların tanınmasında da önemlidir (93). Transtorasik ekokardiyografinin yeterli olmadığı durumlarda transözefageal ekokardiyografi de yapılabilir (94).

Tablo 12: Pulmoner embolinin ekokardiyografik bulguları

Sağ ventriküler genişleme veya hipokinezi, özellikle serbest duvarda apeksi dışında bırakan hipokinezi (McConnel bulgusu)
İnterventriküler septal düzleşme ve sol ventriküle doğru paradoksik hareket, D şeklinde sol ventriküle neden olur.
Triküspit yetersizliği
Pulmoner hipertansiyon ile triküspit yetersizliğinin >2.6 m/sn olması
Dilate inferior vena kavada solunumla fazik kollapsın kaybolması
Trombüsün doğrudan görülmesi

2.3.5.3 Venöz Ultrasonografi

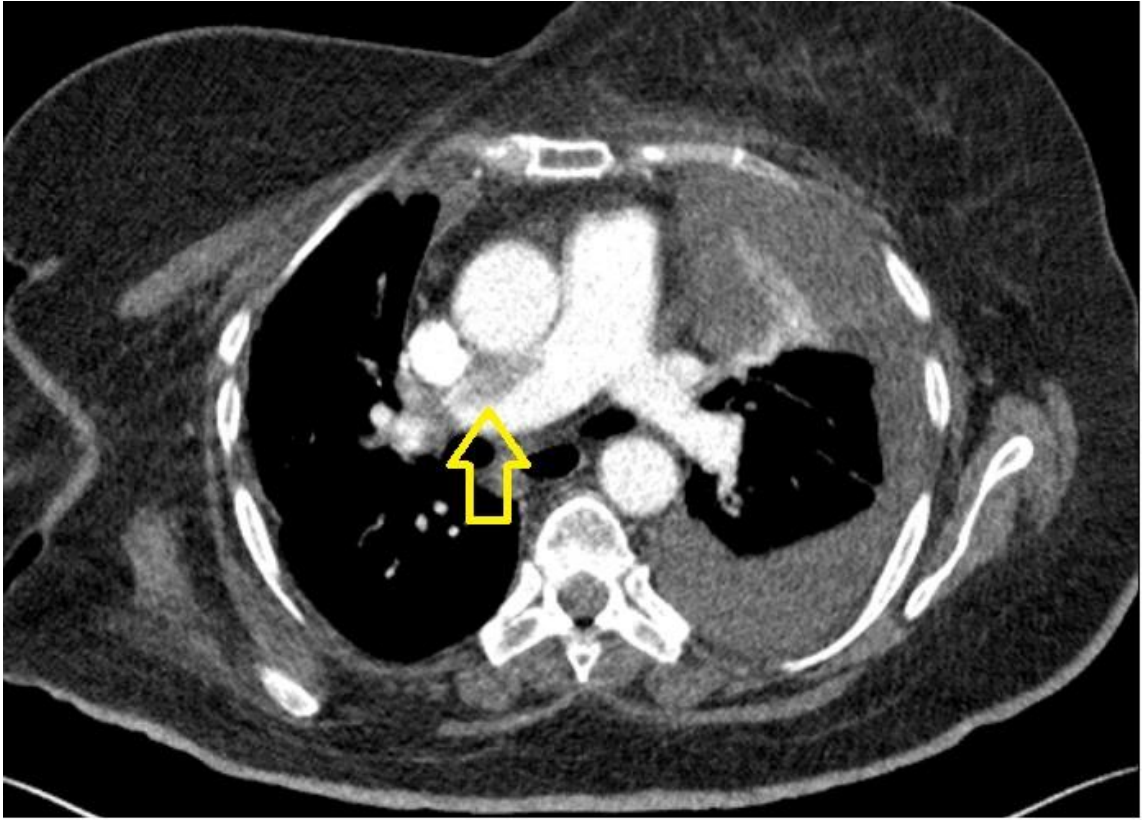
Derin ven trombozu için öncelikli tanısal kriter ven kompresibilitesinin kaybıdır. Normalde ven cilde hafif bası ile tamamen kollabe olur (95). Üst ekstremitte DVT'sinin tanısı bacak DVT'sinden daha zordur. PE'den şüphelenildiğinde DVT açısından değerlendirmede venöz ultrasonografi değerlidir, çünkü DVT, PE açısından en önemli prediktörlerden biridir (96). Eğer hasta orta-yüksek risk grubunda ve DVT riski düşükse hastayı venöz ultrasonografi yapmadan ileri incelemeye almakta fayda vardır (97). Çünkü DVT bulgusu pulmoner emboli hastalarının yarısından çoğunda görülmez (98).

2.3.5.4 Bilgisayarlı Tomografi

Göğüs bilgisayarlı tomografisi, pulmoner emboliden şüphelenilen orta ve yüksek riskli hastalar için tanı koymada öncelikli testtir (Şekil-1). Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi cihazları proksimal pulmoner arterlerdeki trombüsleri tespit etmeden mükemmel yakın sonuçlar vermektedirler (99). Masif PE bu sayede kolaylıkla tanınabilir ve risk değerlendirmesi yapılarak tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olurlar. Klinisyenler, sonuçları gözden geçirirken çekimde kullanılan protokolün PE protokolü

olup olmadığına dikkat etmelidir (100). Bazen aort diseksiyonu veya kanser evrelemesi için kullanılan metodlar yanlış tanıları konulmasına neden olabilirler. Ayrıca emboli boyutları, yerleşim yerleri ve trombusun yayılımını incelenmelidir (101). PE ile birlikte olabilecek atelektazi, pnömoni, pnömotoraks değerlendirilmelidir. Kardiyak boşlukların değerlendirilmesi, pulmoner arter çapı ölçümü de rahatlıkla yorumlama esnasında yapılabilir (102).

Şekil 1: Bilgisayarlı Tomografide pulmoner emboli görünümü



2.3.5.5 Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi

Göğüs sintigrafisinin kullanım yeri tanısal yöntemlerin ilerlemesi ile daha geriplanda kalmıştır. Özellikle üç endikasyon durumunda kullanılması tavsiye edilir (103,

104). Bunlar; böbrek yetersizliği, intravenöz kontrast maddeye karşı yüksek doz kortikosteroidlerle baskılanamayan anafilaksi ve hamilelik durumlarıdır. Geniş PE olan hastalarda sıklıkla birden fazla perfüzyon defekti mevcuttur. Eğer ventilasyon taraması PE'si olan ancak intrinsek akciğer hastalığı olmayan birinde yapılıyorsa normal ventilasyon taraması beklenebilir (98).

2.3.5.6 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Gadolinyumlu manyetik rezonans anjiyografisi (MRA) pulmoner emboli tespitinde BT'den daha az duyarlıdır (105). Ancak BT'den farklı olarak iyonizan kontrast maddeye ihtiyaç duyulmaz. Rutin kullanımda genelde yeri yoktur.

2.3.5.7 İnvaziv Pulmoner Anjiyografi

İnvaziv pulmoner anjiyografi PE tanısı için artık nadiren uygulanan bir prosedürdür (106). Ancak kateter embolektomisi, mekanik pıhtı fragmentasyonu ya da kateter ile yönlendirilmiş tromboliz gibi girişimler planlanıyorsa pulmoner anjiyografi gereklidir (107). Pulmoner anjiyografide trombüsler genellikle konkav biçimde duvara yapışık ve organize şekilde görülürler.

2.4 Tedavi

Pulmoner emboli hastalarının tedavisi risk sınıflamalarına göre yapılır (108). Eskiden pulmoner emboli sınıflaması masif ve submasif şeklinde yapılırken yeni tanımlamaya göre yüksek, orta ve düşük riskli şeklinde kategorilendirilmiştir (Tablo-13). Bu kategoriler hastanın kliniği (klinik değerlendirme pulmoner emboli ciddiyet indeksi (PESI) baz alınarak yapılır (Tablo-14)), görüntüleme bulguları ve laboratuvar parametrelerini tedaviye yol göstermek için entegre eder (109). Hestia kriterleri de klinik parametrelerin kontrol edildiği bir listedir ve taburculuk kararı vermede klinisyene yol gösterir (Tablo-15) (110). PE şiddeti, komorbidite ve tedavinin evde uygulanabilirliği açısından klinisyene yol gösterir.

Tablo 13: Pulmoner emboli risk kategorileri

		Hemodinamik instabilite	Sağ ventriküler disfonksiyon (Ekoda SğV strain prediktivitesi daha yüksek)	Kardiyak Troponin Yüksekliği	Klinik olarak yüksek risk parametrelerine sahip olması (PESI III/IV)
Yüksek		Var	Var	Gerekli değil	Gerekli değil
Orta	Orta-yüksek	Yok	Var	Var	Olabilir
	Orta-düşük	Yok	İki kategoriden biri pozitif		Olabilir
Düşük		Yok	Yok	Yok	Yok

Tablo 14: Pulmoner emboli ciddiyet indeksi (PESI) skorlaması

Değişken	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş	Yaş/yıl	1(Yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	-
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	İkisinden en az biri olması halinde 1 puan alınır.
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız >110/dk	+20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	1
Solunum hızı >30/dk	+20	
Vücut ısısı <36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O ₂ satürasyonu <%90	+20	1
PESI: Düşük risk Sınıf I: ≤65 puan Sınıf II: 66-85 puan Yüksek risk Sınıf III: 86-105 puan Sınıf IV: 106-125 puan Sınıf V: >125 puan		sPESI Düşük risk: 0 puan Yüksek risk: ≥ 1 puan

Tablo 15: Hestia Kriterleri

Hasta hemodinamik olarak instabil mi?	Evet/hayır
Tromboliz veya embolektomi gerekli mi?	Evet/hayır
Kanama açısından yüksek riskli mi?	Evet/hayır
Oksijen saturasyonu >%90 olabilmesi için >24 saat oksijen desteği gerekli mi?	Evet/hayır
Pulmoner emboli tanısını antikoagulan tedavi sırasında mı aldı?	Evet/hayır
>24 saat intravenöz tedavi gerektiren şiddetli ağrı varlığı	Evet/hayır
>24 saat hastanede tedavi için medikal veya sosyal neden varlığı	Evet/hayır
Kreatin klirensi <30 ml/dk olması	Evet/hayır
Ağır karaciğer yetmezliği olması	Evet/hayır
Hastada gebelik olması	Evet/hayır
Dökümanite edilmiş heparinin indüklediği trombositopeni öyküsü	Evet/hayır
Bu kriterlerden en az birinin cevabı evet ise hastanede yatışı gereklidir.	

2.4.1 Akut Tedavi

2.4.1.1 Antikoagulasyon Tedavisi

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarında pulmoner emboli tanısı konulan orta-yüksek riskli hasta gruplarında tanısal testlerin ardından gecikmeden antikoagulan tedavinin başlanması önerilmektedir (111). Akut dönemde antikoagulasyon genellikle intravenöz unfraksiyon heparin (UFH), subkutan yolla düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya nadiren subkutan yolla uygulanan fondaparinux ile yapılmaktadır (112). Ek olarak yeni oral antikoagulanlardan apiksabanın 2*10 mg şeklinde 7 gün, rivaroksabanın ise 2*15 mg dozunda 3 hafta akut dönemde kullanılabileceği kılavuzda yer almışlardır (19). Her iki molekülün de diğer antikoagulanlara göre non-inferior oldukları çalışmalarda gösterilmiştir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi rutin pratikte takibinin görece kolay olması ve kanama ihtimali daha düşük olması nedeniyle daha sık tercih edilmektedir. Ancak renal yetersizlik, obezite ve hemodinamik instabilite durumlarında intravenöz heparin kullanılması da düşünülebilir (113). Heparin Induced Trombositopeni (HIT), heparine karşı Immunglobulin G antikoarları oluşum ile gelişen, tipik olarak heparin başlandıktan 5 gün sonra ortaya çıkan, trombositopeni ve trombotik olaylarla karakterize bir klinik tablodur. HIT gelişmesi durumunda antikoagulasyona fondaparinuxs ile devam edilmesi genelde tercih edilir (114). DMAH ve Fondaparinuxs tedavilerinde herhangi bir takip gerekmemektedir. Unfraksiyone heparin ile takiplerde ise aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) takibi gereklidir (115).

Vitamin K antagonistleri (VKA) ise oral antikoagulan olarak uzun yıllardır kullanılmakta olup, akut fazda kullanımı ise UFH, DMAH veya fondaparinuxs ile en az 3-5 gün verildikten sonra, iki gün INR değerinin 2.0-3.0 arasında görülmesi sonucu tek ajan şeklindedir (116).

2.4.1.2 Sistemik tromboliz tedavisi

Trombolitik tedavi öncelikli olarak hemodinamik instabil olan yüksek riskli pulmoner emboli grubunda endikedir (117). Bu tedaviyle hızlı şekilde obstrukte olan segmentin açılması ve sağ ventrikül disfonksiyonunun sağlanması hedeflenmektedir. Orta riskli PE hastalarında ise sistemik trombolitik tedavinin PE'ye bağlı kardiyak etkilenme ve dekompanse durumu ortadan kaldırmada etkili olduğu ancak artmış kranyal kanama oranları nedeniyle total mortalitede sadece heparin tedavisine göre farkı olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (118, 119). ESC kılavuzlarında önerilen trombolitik tedavi 100 mg rtPA'nın 2 saatte verilmesidir. Literatürde trombolitik verilme süresinin kanama riski yüksek hastalarda uzaltılması veya trombolitik tedavinin yarı doz verilmesi gibi öneriler de yer almaktadır. Ancak bunlarla ilgili net bir öneri bulunmamaktadır.

2.4.1.3 Kateter ile perkutan tedavi

Pulmoner artere yerleştirilen kateter bazlı farklı tedavi seçenekleri vardır. Mekanik parçalama, trombüs aspirasyonu, kateterle trombolitik uygulaması gibi kateter bazlı tedavi seçenekleri mevcuttur (120). Bunlar arasında literatürde en güvenli veriler bulunan yöntem ultrason yardımlı kateter aracılı tromboliz yöntemidir. Trombolitik tedavinin verilemediği veya başarısız olduğu orta-yüksek risk grubundaki PE hastalarına uygulanabilecek diğer bir yöntem reolitik trombektomidir (121). Akbal ve ark.larının yaptığı bir çalışmaya göre de reolitik trombektominin pulmoner arter basıncını düşürmede, trombüs yükünü geriletme ve hemodinamik parametreleri düzeltmede etkinliği gösterilmiştir (122). Kateter aracılı tedavilerin orta-yüksek risk grubundaki akut PE hastalarında etkin ve güvenli olduğu literatürde desteklenmiştir (123). ESC 2019 kılavuzu da yüksek riskli popülasyon trombolitik tedavi verilemediğinde ve orta-yüksek risk grubunda klinik bozulma durumlarında kateter aracılı tedaviler sınıf IIa endikasyonlar öneri almıştır (124).

2.4.1.4 Cerrahi embolektomi

Sistemik trombolitik tedavilerin verilemediği yüksek riskli PE hastalarında ve kardiyak arrest ile gelen hemodinamik kollaps olan hastalarda ekstrakorporeal membran oksijenizatörü (ECMO) ile cerrahi düşünülebilir (125).

2.4.1.5 İnférieur vena kava filtreleri

Vena kava filtrelerinin amacı alt ekstremitelerde yerleşen trombüslerin sağ ventriküle doğru yer değiştirmesini önleyerek PE oluşumunu önlemektir (126). Perkütan olarak yerleştirilen filtreler, gerekirse çıkarılabilmektedir. Rekürren olarak DVT ve PE geçiren hastalarda kullanımı düşünülebilir. Ancak yapılan çalışmalarda ek fayda sağlaması şüphelidir. Vena kava filtrelerinin şu andaki endikasyonu kesin

antikoagulasyon kontrendikasyonu olan durumlarda proksimal DVT varlığı ve antikoagulan tedavi altında tekrarlayan PE durumlarıdır (13). Bu filtreler invaziv olarak takıldığı için bazı komplikasyonlar da olabilmektedir. Venöz duvar penetrasyonu, filtrede kırılma veya şekil bozukluğu gelişimi bunlara örnektir (127). Böyle durumlarda cerrahi olarak çıkarılma veya endovasküler stent yerleştirilmesi gerekebilmektedir (128).

2.4.2 Uzun dönem tedavisi

Akut PE sonrası oluşan pıhtıyı ve sağ kalp üzerindeki etkilerini ortadan kaldırmak, ayrıca rekürrensini engellemek için verilecek antikoagulasyon tedavinin süresi önemlidir. Bu konuda birçok çalışmalar yapılmıştır. ESC 2019 kılavuzunda her hastaya en az 3 ay antikoagulan tedavinin verilmesi gerektiği belirtilmiş, uzatılmış veya ömür boyu antikoagulan tedavi için hastaya göre karar verilmesi gerektiği vurgulanmıştır (129). 749 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada 3 ay ve 6 ay antikoagulan tedavi kıyaslanmış ve rekürrens açısından risk faktörü bulunmayan hastalarda antikoagulan tedavinin uzun süre verilmesinin faydasının olmadığı gösterilmiştir (130).

Hastaların uzun dönem takiplerinde PE veya DVT olaylarını tekrarlama ihtimallerini önlemek ve buna yönelik tedavilerin verilmesi için risk değerlendirmeleri yapılmıştır. Bu değerlendirmeler genellikle ilk atak esnasında mevcut olan risklere odaklanmıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneğinin 2019 yılında yayınlanan pulmoner emboli kılavuzu da bu risk faktörlerine yönelik sınıflamalar belirtmiş ve özellikle şu gruplara odaklanmıştır: 1) Majör geçici risk faktörü tarafından provoke edilen PE (30 dk.yı aşan cerrahi öyküsü, 3 günden uzun süren hastane yatışı gibi), 2) Minör geçici risk faktörü ile provoke edilen VTE (kisa süreli cerrahi veya hastane yatışı, oral kontraseptif tedaviler, alt ekstremitte travmaları vb.), 3) Kalıcı risk faktörü ile provoke edilen PE (trombofili durumları, kanserler), 4) Provoke edilmemiş VTE (129).

Güncel kılavuz önerilerine göre majör geçici risk faktörü durumlarında 3.ayda antikoagulasyonun durdurulması önerilir (sınıf I) (131). Geçici risk faktörü olmayan rekürren tromboemboli durumları ve antifosfolipid durumlarında ise süresiz antikoagulasyon önerilir. Kalıcı risk faktörü olması, geçici minör risk faktörü veya provoke edilmemiş PE durumlarında ise süresiz antikoagulasyon verilebilir (sınıf IIa). Risk faktörüne sahip olmayan, aile öyküsü olan ve 50 yaşın altındaki hastalarda ise

herediter durumların araştırılması önerilir. Homozigot faktör V Leiden mutasyonu, homozigot pro-trombin gen mutasyonu, protein C veya S eksiklikleri de ilk atak sonrasında süresiz antikoagulasyon adayı olmaktadır (132). Heterozigot faktör V Leiden ve pro-trombin gen mutasyonlarında ise uzun antikoagulan tedavileri destekleyen veriler yoktur.

2.4.2.1 Kanserli hastalarda pulmoner emboli tedavisi yönetimi

Kanser hastaları, trombofilik hadiselerle yatkınlık yanında trombositopeni ve kanama eğilimleri de olması nedeniyle dikkatle takip edilmesi gereken hasta grubudur (133). PE geçiren kanser hastalarında vitamin K antagonistleri ile DMAH tedavisini karşılaştıran çalışmalarda DMAH'ın vitamin K antagonistlerine göre daha az rekürrens sağladığı gösterilmiştir (134). Yeni oral antikoagulan ilaçların sık kullanılmaya başlanması ile PE geçiren kanser hastalarında bu ilaçlar ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Rivaroksabanın kanser hastaları üzerinde DMAH ile karşılaştırıldığı çalışmada PE rekürrens ihtimali daha az bulunmuş ancak özellikle gastrointestinal kanamalar daha sık tespit edilmiştir (135). Edoksaban ile yapılan çalışmada da majör kanamalar DMAH'a göre fazla görülmüş ve bunlar da yine gastrointestinal kanama şeklinde saptanmıştır (136). Bu çalışmalara istinaden ESC kılavuzunda gastrointestinal sistem kanseri olan, oral alım zorluğu olan ve renal yetersizlik olan kanser hastalarında antikoagulan tedavinin DMAH ile yapılması şeklinde önerilmiştir (137). Düşük kanama riski olan kanser hastalarında ise yeni oral antikoagulan tedavilerin kullanılabilmesi belirtilmiştir.

2.5 EPAS-1

Hipoksi ile indüklenebilir faktör 2 alfa (HIF-2a) olarak da bilinen endotel PAS alanı proteini-1 (EPAS-1), endotel hücrelerinde seçici olarak eksprese edilen bir transkripsiyon faktörüdür (138). Transkripsiyon faktörlerinin temel sarmal-döngü-sarmal/Per-Arnt-Sim (bHLH/PAS) alanı ailesine aittir ve hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa (HIF-1a) ile dizi benzerliğini paylaşır (139).

EPAS-1, hipoksik koşullara yanıt olarak gen ifadesinin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar. EPAS-1, aril hidrokarbon nükleer taşıyıcı (ARNT) proteini ile bir heterodimerik kompleks oluşturur ve bu kompleks, hedef genlerin transkripsiyonunu aktive etmek için spesifik DNA elemanlarına bağlanır (140). EPAS-1 tarafından tanınan DNA elemanlarından biri, birçok hipoksi ile indüklenebilir genin promotör bölgelerinde bulunan hipoksi yanıt elemanıdır (HRE) (26). EPAS-1, endotelial tirozin kinaz geni Tie-2 gibi anjiyogenezde yer alan genlerin transkripsiyonunu aktive edebilir (140).

EPAS-1 çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynar. Hipoksiye yanıt olarak vaskülarizasyon ve endotelial hücre gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (141). EPAS-1 ayrıca bağırsak epitelindeki inflamatuvar yanıtta da rol oynar ve kolit ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak EPAS-1, Tibet toplumlarında yapılan çalışmalarda yüksek irtifa hipoksisine adaptasyonla ilişkilendirilmiştir (142). EPAS-1 aktivitesinin düzenlenmesi karmaşıktır ve çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Örneğin kobaltın, EPAS-1 ile von Hippel-Lindau proteini arasındaki etkileşimi inhibe ettiği, EPAS-1'in stabilizasyonuna ve hipoksi ile indüklenebilir gen ekspresyonunun artmasına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca EPAS-1 aktivitesi, vasküler düz kas hücrelerinin apoptozunda rol oynayan EPAS1/SLC3A2 yolu gibi diğer proteinler ve sinyal yolları tarafından düzenlenebilir (143).

Sonuç olarak EPAS-1, hipoksiye yanıt olarak gen ifadesinin düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Endotel hücrelerinde seçici olarak eksprese edilir ve vaskülarizasyon, inflamasyon ve yüksek irtifa hipoksisine adaptasyon dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynar. EPAS-1'in aktivitesi, hipoksik koşullara hücrel tepkilerdeki önemini vurgulayan çeşitli faktörler ve yollar tarafından düzenlenebilir.

3. MATERYAL VE METOD

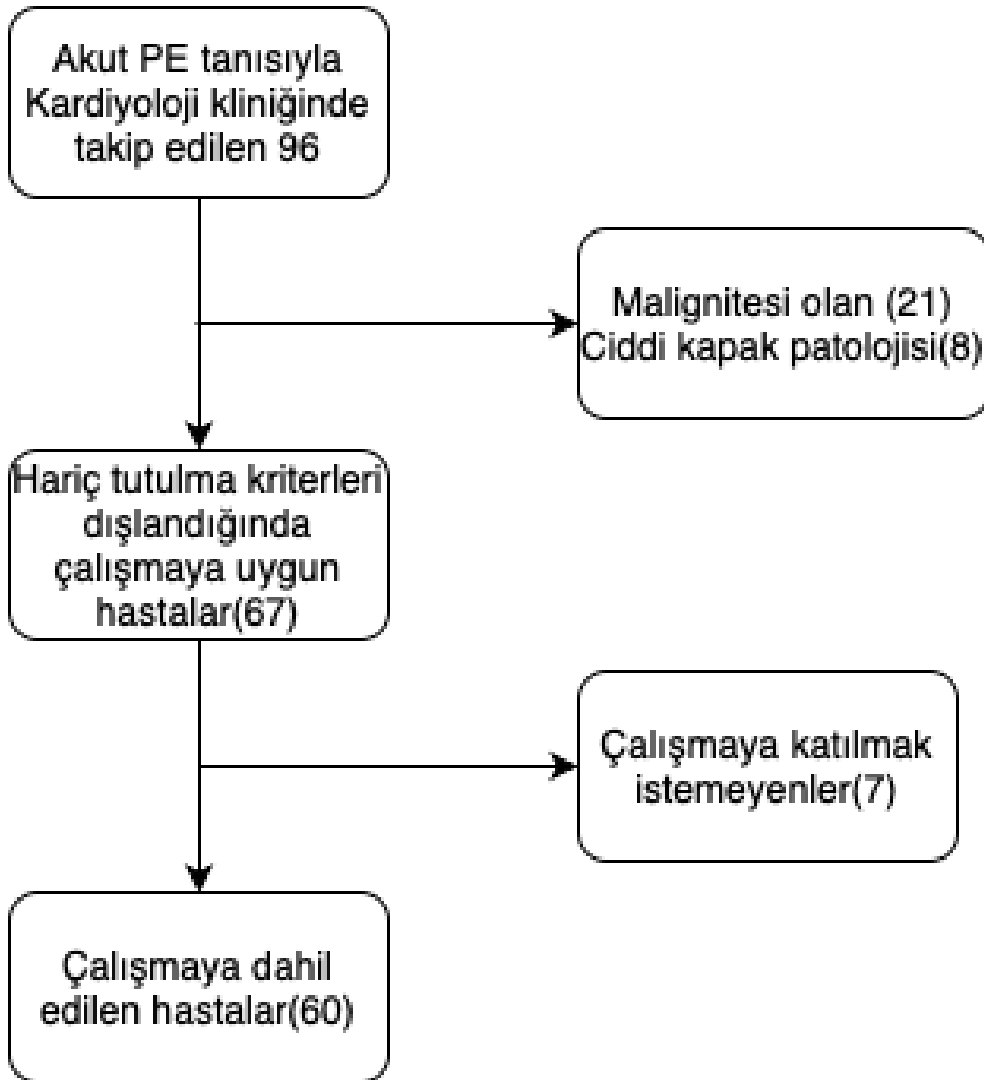
Çalışmaya Mayıs 2022 ve Temmuz 2023 arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvurarak akut pulmoner emboli tanısı alan ve çalışmaya katılım onayı veren 60 hasta ile bu süreçte demografik özellikleri hasta grubuyla benzer özellikte olan ve çalışmaya katılım onayı veren 60 kontrol grubu alınmıştır. Çalışma için 7 Ocak 2022 tarihinde etik kurulu onayı alınmıştır (Karar sayısı: 2022/3595). Çalışma için ayrıca Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğünden Mayıs 2022’de 221518026 proje numarası ile bütçe desteği alınmıştır.

Hastaların başvuru anında demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları kaydedildi. Hastaların laboratuvar parametrelerinde yatış anında pulmoner emboliden şüphelenilen hastalarda rutin olarak bakılan arteriyel kan gazı, tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri olarak böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, D-dimer, pro-BNP ve troponin değerlerine bakıldı. Ayrıca hastalardan EPAS-1 düzeyi çalışılabilmesi için ekstra 2 mL kan alındı. Bu hastaların takiplerinde üçüncü günlerinde kontrol EPAS-1 değerlerini görebilmek için bilgileri dahilinde tekrar 2 mL daha kan alındı. EPAS-1 düzeylerini görebilmek için alınan venöz kan örnekleri iki kere ters yüz edilerek çalkalama ile santrifüj tüplerine aktarıldı. Ardından ortalama bir saat bekletilen tüpler 3000 devir/dk’da 15 dk santrifüj edildi. Ayrıışan serum ependorf tüpüne aktarıldı. Sonrasında test gününe kadar -80°C’lik dondurucuda korundu.

Hastaların yatışları boyunca uygulanan tedaviler, komplikasyonlar, taburculuk sırasındaki klinik durumları not edilmiştir. Hastaların ekokardiyografik değerlendirmeleri ilk 24 saat içerisinde Vivid E95 ultrason cihazı (General Electric Ultrasound, Wisconsin) ve 3.5 MHz ultrason probu ile yapıldı ve tüm hastalarda biplan Simpson yöntemi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, M-mode ile sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları, triküspit annuler plan sistolik hareketi (TAPSE) değeri, doku doppler ile elde edilen sağ ventrikül duvar bazalinin sistolik S dalgası, triküspit yetersizlik jeti üzerinden hesaplanan maksimum jet hızları (Vmax), apikal 4 boşluk görüntüde sağ ventrikül fraksiyonel alan değişikliği ($RV\ FAC = \frac{RV\ diyastol\ sonu\ alan - RV\ sistol\ sonu\ alan}{RV\ diyastol\ sonu\ alan} \times 100$), sol atrium boyutları ve mitral kapak üzerine konulan nabız

dalga (PW) ile E ve A hızları ölçüldü. Tahmini sistolik pulmoner arter basınçları hesaplandı. Tüm standart ölçümler Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği (EACVI) ve Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu (ASE) kılavuzlarına uygun şekilde yapıldı. Elektrokardiyografi üzerinden hastaların kalp hızları, PR ve QRS mesafeleri ve QTC ölçümleri değerlendirildi.

Akut PE tanısıyla Kardiyoloji kliniğinde takip edilen tüm hastalar değerlendirilmiştir. Orta derece veya üstü mitral ve aort kapak hastalığı olan (8) ile malignitesi olan hastalar (21) çalışmaya alınmamıştır. Çalışma için dışlama ve dahil etme kriterleri şekil-2’de belirtilmiştir.



Şekil 2: Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri

3.1 Verilerin Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maximum) kullanılarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher Exact testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Student's T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen sayısal ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis sonucu aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan gruplarda Mann Whitney U post hoc testi kullanılarak farklılığı oluşturan grup/gruplar tespit edildi ve Dunn Bonferoni düzeltilmesi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin bağımlı iki grupta dağılımı Wilcoxon İşaretili Sıra Testi kullanıldı.

Normal dağılan iki sayısal değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon analizi ile, normal dağılmayan sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük korelasyon, $r = 0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r = 0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r = 0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r = 0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r = 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. Parametrelerin pulmoner emboli varlığını tahmin etmedeki tanısal karar verme özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Analizi ile test edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1 Çalışma Grubunun Temel Demografik ve Klinik Özellikleri

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya pulmoner emboli tanısı olan 60 ve sağlıklı 60 kişi olmak üzere 120 birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 16'da karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH) ve akciğer hastalığı oranlarının dağılımı istatistiki olarak benzer tespit edildi ($p>0,05$). Hasta grubunda derin ven trombozu (DVT) ve vasküler hastalık görülme oranı istatistiki olarak daha yüksek belirlendi. Hastaların %33,3'ünde ($n=20$) yakın zamanda cerrahi öyküsü mevcuttu. Dahil edilen katılımcıların hiçbirinde kanser öyküsü mevcut değildi.

Tablo 16: Hasta ve Kontrol Gruplarında Demografik Özelliklerin Dağılımı

<i>Demografik Veriler</i>	Hasta (n=60)	Kontrol (n=60)	Test Değeri	p
Cinsiyet				
Kadın	33 (55,0)	34 (56,7)	0,034*	0,854
Erkek	27 (45,0)	26 (43,3)		
Yaş (yıl)	56,97±17,06 57,0 (44,0-73,0)	57,87±10,31 58,0 (50,0-64,7)	0,350**	0,727
Kalp Yetmezliği	5 (8,3)	0 (0,0)	5,217***	0,057
DM	17 (28,3)	15 (25,0)	0,170*	0,680
HT	26 (43,3)	25 (41,7)	0,034*	0,853
DVT Öyküsü	10 (16,7)	0 (0,0)	10,909*	0,001

Vasküler Hastalık	10 (16,7)	0 (0,0)	10,909*	0,001
KAH	7 (11,7)	5 (8,3)	0,370*	0,543
Akciğer Hastalığı	7 (11,7)	6 (10,0)	0,086*	0,769
Yakın Cerrahi	20 (33,3)	-	-	-

n (%) , Mean±Standart Sapma / Median (IQR)

DM: Diabetes Mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **DVT:** Derin Ven Trombozu, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı.

*: Pearson Ki-kare testi

**: Student's T testi

***: Fisher's Exact testi

4.2 Çalışma Grubunun Laboratuvar Parametreleri

Hasta ve kontrol gruplarında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin dağılımı Tablo 17'de sunuldu. Hemoglobin, platelet ve sodyum düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük kaydedildi (p değerleri sırasıyla; p=0,042; p<0,001; p=0,010). Hasta grubunda ölçülen lökosit, üre, kreatinin, potasyum ve EPAS düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p<0,001; p=0,028; p=0,007; p<0,001).

Tablo 17: Laboratuvar Parametrelerinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Dağılımı

<i>Hematolojik ve Biyokimyasal Veriler</i>	Hasta (n=60)	Kontrol (n=60)	Test Değeri	p
Hemoglobin (g/dL)	12,61±2,29 12,7 (10,7-14,3)	13,42±2,02 13,3 (12,2-14,9)	2,052*	0,042
Lökosit (10³/μL)	12,12±4,20 11,4 (9,5-14,4)	7,92±1,70 8,1 (6,6-9,1)	6,656**	<0,001
Platelet (10³/μL)	267,63±118,18	329,30±60,03 322,5 (286,0-376,0)	3,981**	<0,001

	240,0	(174,7-353,0)		
Üre (mg/dL)	47,51±26,85	29,89±9,35	4,302**	<0,001
	39,0 (28,8-58,5)	29,8 (22,2-35,0)		
Kreatinin (mg/dL)	1,03±0,38	0,84±0,20	2,192**	0,028
	0,8 (0,7-1,3)	0,8 (0,7-1,0)		
Sodyum (mmol/L)	137,48±4,19	138,83±2,22	2,588**	0,010
	137,0 (135,0-140,0)	139,0 (137,2-140,0)		
Potasyum (mmol/L)	4,46±0,61	4,22±0,30	2,758*	0,007
	4,4 (4,1-1,8)	4,2 (4,0-4,3)		
EPAS***	3,60±1,42	1,57±0,45	8,968**	<0,001
	3,3 (2,4-4,4)	1,6 (1,1-1,9)		

n (%) , Mean±Standar Sapma / Median (IQR)

*: Student's T testi

** : Mann Whitney U testi

***: Hasta grubunda başvuru EPAS değerleri alınmıştır.

4.3 Çalışma Grubunun Elektrokardiyografik ve Ekokardiyografik Ölçümleri

Hasta ve kontrol gruplarında ekokardiyografi (EKO) ve elektrokardiyografi (EKG) bulgularının dağılımı Tablo 18'de karşılaştırıldı. Ejeksiyon fraksiyonu (EF), RV SM, TAPSE, TAPSE/sPAP ve RV FAC değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlendi ($p<0,001$). Hasta grubunda kaydedilen sol atriyum çapı (LA), PAB, TY VEL, E, A, HR, QRS ve QTC değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi ($p<0,001$).

Tablo 18: Hasta ve Kontrol Gruplarında EKO ve EKG Bulgularının Dağılımı

EKO ve EKG Bulguları	Hasta (n=60)	Kontrol (n=60)	Test Değeri	p
EF (%)	56,25±6,92 60,0 (55,0-60,0)	60,0	5,138*	<0,001

LVEDD (mm)	45,97±4,42 46,5 (43,0-48,7)	46,48±3,44 47,0 (43,2-48,0)	0,713**	0,477
LVESD (mm)	29,10±4,98 30,5 (25,0-31,0)	27,87±3,55 27,0 (25,0-31,0)	1,539*	0,124
LA (mm)	38,47±5,14 38,0 (36,0-41,0)	35,05±5,47 33,0 (31,0-40,0)	3,657*	<0,001
PAB (mmHg)	47,92±17,09 45,0 (35,7-55,0)	24,55±3,73 25,0 (21,0-28,0)	9,231*	<0,001
RV SM	11,00±1,98 10,7 (9,6-12,0)	14,67±1,21 14,5 (13,7-15,4)	8,005*	<0,001
TAPSE	1,81±0,26 1,9 (1,7-2,0)	2,82±0,19 2,8 (2,7-2,9)	9,472*	<0,001
TAPSE/sPAP	0,04±0,01 0,04 (0,03-0,05)	0,11±0,02 0,11 (0,10-0,13)	9,439*	<0,001
TY VEL	3,20±0,38 3,2 (2,9-3,4)	2,31±0,14 2,3 (2,2-2,4)	9,436*	<0,001
RV FAC	41,60±6,72 42,0 (38,0-45,7)	53,70±2,38 54,0 (52,0-55,0)	8,805*	<0,001
E	63,05±15,90 60,0 (60,-69,5)	59,50±8,23 58,5 (54,0-64,0)	1,622*	0,105
A	80,40±18,90 85,0 (70,0-93,7)	46,40±6,97 45,0 (40,0-50,0)	7,839*	<0,001
HR	104,55±13,99 105,0 (93,2-114,2)	73,30±12,26 71,0 (66,0-81,0)	8,414*	<0,001
PR	145,53±15,05 141,0 (135,0-155,7)	145,02±19,82 144,0 (135,0-156,5)	0,013*	0,990
QRS	96,23±7,19 96,0 (90,0-101,0)	84,78±12,61 80,5 (76,0-90,0)	6,403*	<0,001
QTC	411,27±20,61 412,0 (395,2-424,5)	376,27±33,41 378,0 (346,2-400,0)	6,905**	<0,001

n (%), Mean±Standar Sapma / Median (IQR)

EKO: Ekokardiyografi, **EKG:** Elektrokardiyografi, **EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu, **LVEDD:** Sol ventrikül end diyastolik çapı, **LVESD:** Sol ventrikül endsistolik çapı, **LA:**

Sol atrium, **PAB**: Pulmoner arter basıncı, **TAPSE**: Triküspit annülerplane sistolik yer değiştirmesi, **TY Vel**: Tyvelositesi, **RV FAC**: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi

*: Mann Whitney U Testi

** : Student's T testi

4.4 Hasta Grubunun Hastalıkla İlişkili Bulgularının Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen pulmoner emboli tanılı hastaların pulmoner emboli ilişkili bulgularının dağılımı Tablo 19'da sunuldu. Hastaların %26,7'sinde (n=16) Mc Connell bulgusu, %20,0'ında (n=12) mental değişim, %15,0'ında (n=9) hemoptizi, %16,7'sinde (n=10) bacak ağrısı mevcuttu. Hastalardaki kan gazı saturasyonu ortalama $85,76 \pm 6,81$; sistolik kan basıncı ortalaması $108,10 \pm 17,58$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması $68,58 \pm 8,89$ mmHg, vücut ısısı ortalaması $36,70 \pm 0,60$ C°, solunum sayısı ortalaması $25,73 \pm 2,79$, troponin ortalaması $46,07 \pm 57,67$, D-dimer ortalaması $8,78 \pm 8,93$, BNP ortalaması $3793,75 \pm 6624,03$, CRP ortalaması $75,99 \pm 74,73$ olarak tespit edildi. Hastalarda yatış EPAS-1 düzeyi $3,60 \pm 1,42$ / 3,3 (2,4-4,4) olarak taburculuktaki EPAS-1 düzeyi $2,81 \pm 1,33$ / 2,3 (1,9-3,0) olarak kaydedildi. WELLS skoru ortalaması $5,47 \pm 2,10$; GENEVA skoru ortalaması $8,12 \pm 3,35$; PESI skor ortalaması $113,33 \pm 38,59$ olarak belirlendi. PESI skor gruplarına göre hastaların %11,7'si PESI 1, %15,0'ı PESI 2, %18,3'ü PESI 3, %16,7'si PESI 4, %38,3'ü PESI 5 olarak bulundu. Hastaların %13,3'ü (n=8) düşük riskli, %28,3'ü (n=17) düşük-orta riskli, %38,4'ü (n=23) orta-yüksek riskli, %20,0'ı (n=12) yüksek riskli olarak gruplandı. Hastaların %20,0'ı (n=12) trombolitik, %21,7'si (n=13) unfraksiyone heparin, %58,3'ü (n=35) düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi almaktaydı. Tedavi takibinde hastaların %3,3'ünün (n=2) exitus olduğu belirlendi.

Tablo 19: Pulmoner Emboli Tanılı Hastalarda Bulguların Dağılımı

<i>Değişkenler</i>	<i>Sonuçlar (n=60)</i>
Mc Connell Bulgusu	16 (26,7)
Mental Değişim	12 (20,0)
Hemoptizi	9 (15,0)

Bacak Ağrısı	10 (16,7)
Kan Gazı Saturasyonu	85,76±6,81 / 88,0 (84,2-90,0)
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	108,10±17,58 / 110,0 (100,0-113,7)
Diastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	68,58±8,89 / 70,0 (61,0-70,0)
Vücut Isısı (C°)	36,70±0,60 / 36,6 (36,2-37,0)
Solunum Sayısı	25,73±2,79 / 26,0 (24,0-28,0)
Troponin	46,07±57,67 / 27,7 (12,2-53,8)
D-Dimer	8,78±8,93 / 5,7 (2,4-11,5)
BNP	3793,75±6624,03 / 865,0 (294,7-3888,2)
CRP	75,99±74,73 / 55,0 (19,0-118,5)
Yatış EPAS-1 (ng/mL)	3,60±1,42 / 3,3 (2,4-4,4)
Taburculuk EPAS-1 (ng/mL)	2,81±1,33 / 2,3 (1,9-3,0)
WELLS Skoru	5,47±2,10 / 4,5 (4,5-6,0)
GENEVA Skoru	8,12±3,35 / 7,0 (6,0-9,7)
PESI	113,33±38,59 / 110,5 (90,7-135,0)
PESI Grup	
1	7 (11,7)
2	9 (15,0)
3	11 (18,3)
4	10 (16,7)
5	23 (38,3)
Risk	
Düşük	8 (13,3)
Orta-düşük	17 (28,3)
Orta-yüksek	23 (38,4)
Yüksek	12 (20,0)
Tedavi	
Trombolitik	12 (20,0)
Unfraksiyone Heparin	13 (21,7)
Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	35 (58,3)
Ex	2 (3,3)

n (%) , Mean±Standar Sapma / Median (IQR)

4.5 EPAS-1 ile İlgili Parametrelerin İncelenmesi

Pulmoner emboli tanılı hastalarda yatış EPAS-1 düzeylerinin pulmoner emboli bulguları, risk grupları ve son duruma göre dağılımı Tablo 20’de karşılaştırıldı. Mc Connell bulgusu, hemoptizi ve bacak ağrısına göre yatış EPAS-1 düzeyi dağılımında istatistiki olarak fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Klinik olarak mental değişim bulunan hastaların yatış EPAS1 düzeyi mental değişim olmayan hastalara kıyasla daha yüksek bulundu ($p=0,010$). PESI skor gruplarına göre yatış EPAS-1 düzeylerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Bu fark PESI grup 2 ve 3 olan hastaların PESI grup 4 ve 5 olan hastalara kıyasla daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,030$; $p=0,001$; $p=0,010$; $p=0,001$). PESI gruplarına göre yatış EPAS1 düzeyinin dağılımı Şekil 3’te verildi.

Risk gruplarına göre yatış EPAS-1 düzeylerinin dağılımında fark bulundu ($p<0,001$). Bu fark düşük riskli olan hastaların orta-yüksek ve yüksek riskli olan hastalara göre, düşük-orta riskli hastaların orta-yüksek olan hastalara göre, orta- yüksek riskli olan hastaların yüksek riskli olan hastalara göre daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,018$; $p=0,012$; $p=0,012$; $p=0,001$). Ex olan hastalardaki yatış EPAS-1 düzeyi yaşayan hastalara göre daha yüksek belirlendi ($p=0,001$).

Tablo 20: Pulmoner Emboli Tanılı Hastalarda PESI Grup ve Risk Gruplarına Göre Yatış EPAS-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

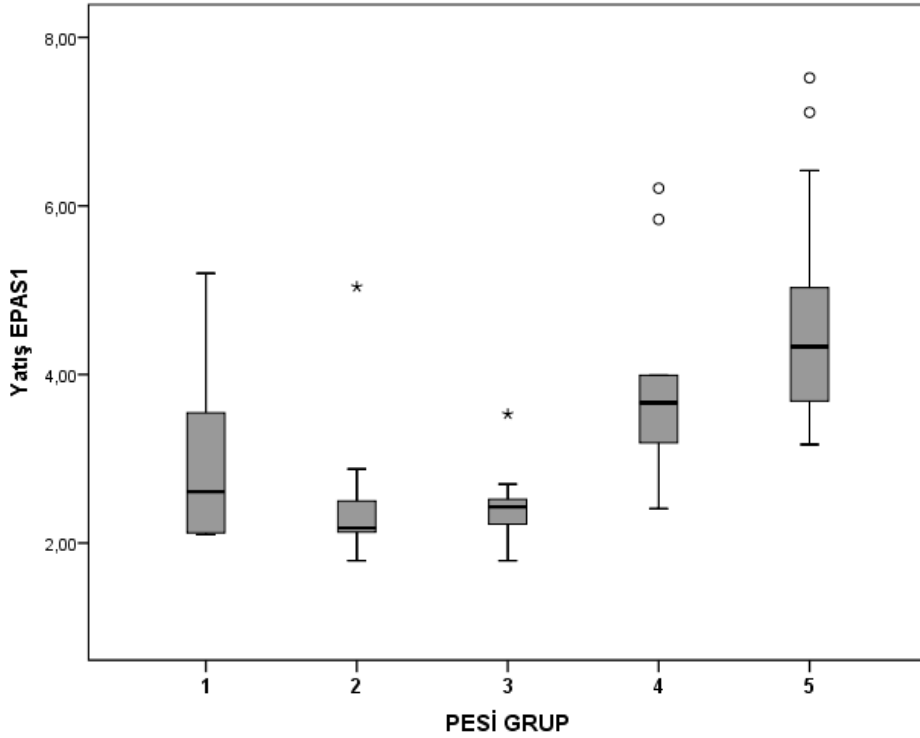
<i>Değişkenler</i>	Yatış EPAS-1	Test Değeri	p	Post-Hoc
Mc Connell Bulgusu				
Var	3,97±1,59 / 4,0 (2,4-5,0)	1,220*	0,222	
Yok	3,47±1,35 / 3,2 (2,2-4,2)			
Mental Değişim				
Var	4,61±1,61 / 4,2 (3,3-6,0)	2,569*	0,010	
Yok	3,35±1,27 / 3,1 (2,2-4,1)			
Hemoptizi				

Var	3,55±1,14 / 3,6 (2,3-4,6)	0,145*	0,885
Yok	3,61±1,47 / 3,2 (2,4-4,5)		
Bacak Ağrısı			
Var	3,43±1,16 / 3,1 (2,4-4,1)	0,129*	0,897
Yok	3,64±1,47 / 3,3 (2,2-4,5)		
PESI Grup			
1 ^a	3,03±1,24 / 2,6 (2,1-4,3)		b-d: 0,030
2 ^b	2,55±0,98 / 2,1 (2,0-2,6)		b-e: 0,001
3 ^c	2,42±0,44 / 2,4 (2,2-2,5)	30,214**	<0,001 c-d: 0,010
4 ^d	3,93±1,19 / 3,6 (3,1-4,4)		c-e: 0,001
5 ^e	4,62±1,26 / 4,3 (3,6-5,0)		
Risk			
Düşük ^a	2,58±1,10 / 2,1 (2,0-2,6)		a-c: 0,018
Orta-düşük ^b	2,88±1,20 / 2,3 (2,1-3,2)	22,327**	<0,001 a-d: 0,012
Orta-yüksek ^c	3,90±1,28 (3,7 (3,1-4,3)		b-c: 0,012
Yüksek ^d	4,76±1,20 / 4,6 (3,7-5,6)		c-d: 0,001
Son Durum			
Yaşıyor	3,51±1,35 / 3,2 (2,3-4,3)	2,389*	0,001
Exitus	6,27±0,2 (6,13-6,27)		

Mean±Standar Sapma / Median (IQR)

*: Mann Whitney U Testi

** : Kruskal Wallis Testi



Şekil 3: PESI Gruplarına Göre Yatış EPAS-1 Düzeyinin Dağılımı

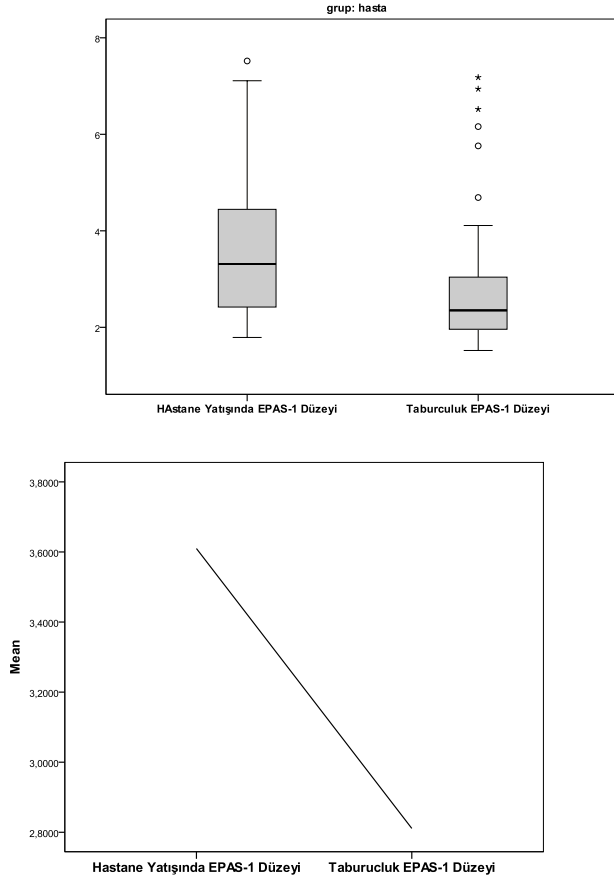
Pulmoner embolili hastalarda EPAS-1 düzeyinin yatış ve taburculuktaki değişimi Tablo 21’de verildi. Hastalarda yatışa göre taburculukta EPAS-1 düzeyinin anlamlı şekilde azaldığı belirlendi ($p < 0,001$) (Şekil 4). Exitus olan hastalarda yaşayanlara göre EPAS 1 farkının daha yüksek olduğu ($p = 0,014$), exitus olan hastalarda yatışa göre son durumdaki EPAS-1’in arttığı belirlendi (Tablo-22).

Tablo 21: Pulmoner Emboli Tanılı Hastalarda Yatış ve Taburculuk EPAS-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Yatış EPAS-1	Taburculuk EPAS-1	Test Değeri	p
	1		
3,60±1,42	2,81±1,33	6,140*	<0,001
3,3 (2,4-4,4)	2,3 (1,9-2,0)		

Mean±Standar Sapma / Median (IQR)

*: Wilcoxon İşaretli Sıra Testi



Şekil 4: Pulmoner Emboli Tanılı Hastalarda Hastane Yatışı ve Taburculuktaki EPAS-1 Düzeyi

Tablo 22: Pulmoner Emboli Tanılı Hastalarda Tedavi ve Exitus Durumuna Göre Delta EPAS-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>	<i>Delta EPAS-1</i>	<i>Test Değeri</i>	<i>p</i>
Tedavi			
Trombolitik	-1,32±1,29 / -1,2 (-2,3- -		
Unfraksiyone Heparin	0,2)	2,604*	0,272
Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	-1,02±1,53 / -0,3 (-1,1- -		
	0,1)		
	-0,53±0,63 / -0,3 (-0,6- -		
	0,2)		
Son Durum			
Yaşıyor		2,162**	0,014

Exitus	-0,84±1,04 / -0,4 (-1,0- - 0,2) 0,57±0,26 / 0,39-0,57
--------	---

*: Kruskal Wallis Testi

** : Mann Whitney U Testi

4.6 Korelasyon Analizi

Pulmoner embolili hastalarda yatış ve delta EPAS-1 düzeyleri ile sayısal veriler arasındaki ilişki Tablo 23'te verildi. Troponin düzeyi ile yatış EPAS-1 arasında pozitif yönlü düşük derecede, delta EPAS-1 ile negatif yönlü düşük-orta derecede anlamlı ilişki bulundu (r ve p değerleri sırasıyla; r=0,267; p=0,039; r= -0,318; p=0,013). PESI skoru ile yatıştaki EPAS-1 düzeyi arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi (r=0,572; p<0,001).

Tablo 23: Pulmoner Emboli Tanılı Hastalarda Yatış ve Delta EPAS-1 Düzeyleri ile Verilerin Karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>		Yatış EPAS-1	Delta EPAS-1
Troponin	r	0,267	-0,318
	p	0,039	0,013
D-Dimer	r	0,116	-0,080
	p	0,378	0,543
BNP	r	0,173	-0,193
	p	0,186	0,139
WELLS Skoru	r	0,243	-0,153
	p	0,061	0,244
GENEVA Skoru	r	0,139	-0,039
	p	0,291	0,767
PESI	r	0,572	-0,150
	p	<0,001	0,253

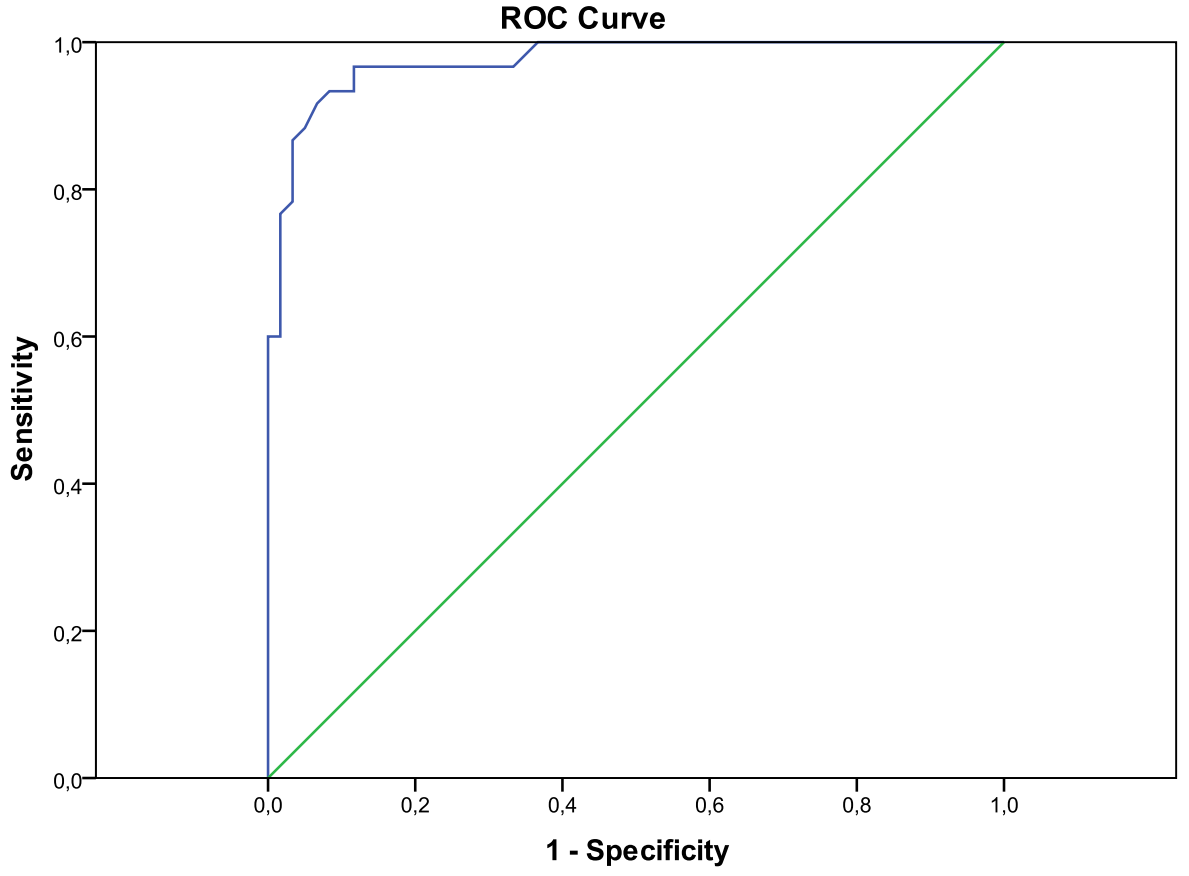
4.7 ROC Eğrisi Analizi Sonuçları

EPAS parametresinin pulmoner emboli hastalarını tahmin etmedeki kesim noktasını belirlemek için ROC eğrisi analizi yapıldı (Tablo 24). EPAS değeri için 2,08 ve daha büyük değerlerin pulmoner emboli tanısını %93,3 sensivite ve %91,7 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,975 ($p<0,001$; Güven Aralığı: 0,951-0,998) olarak bulundu (Şekil-5).

Tablo 24: EPAS Parametresinin ROC Analiz Tablosu

	EPAS
Cut-off Değeri	$\geq 2,08$
AUC (%95 CI)	0,975 (0,951-0,998)
Duyarlılık (%95 CI)	93,33 (83,80-98,15)
Özgüllük (%95 CI)	91,67 (81,61-97,24)
PPV (%95 CI)	91,80 (82,83-96,30)
NPV (%95 CI)	93,22 (84,17-97,26)
Doğruluk Oranı (%95 CI)	92,50 (86,24-96,51)
Youden İndeksi	0,85

CI: Güven Aralığı, **AUC:** Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan), **PPV:** Pozitif Prediktif Değer, **NPV:** Negatif Prediktif Değer



Şekil 5: EPAS için ROC Eğrisi

Tablo 25: Geneva Skor Gruplarında EPAS Cut-Off Değerinin Belirleyici Özellikleri

EPAS \geq 2,08 (n=3)	Geneva 0-3	TP=1	Sensivite (%95 CI)= %33,33 (0,84-90,57)
		FP=5	Spesifite (%95 CI)= %91,67 (81,61-97,24)
		TN=55	PPV (%95 CI)= %16,67 (3,18-54,92)
		FN=2	NPV (%95 CI)= %96,49 (92,49-98,40)
(n=46)	Geneva 4-10	TP=44	Sensivite (%95 CI)= %95,65 (85,16-99,47)
		FP=5	Spesifite (%95 CI)= %91,67 (81,61-97,24)
		TN=55	PPV (%95 CI)= %89,80 (79,14-95,33)
		FN=2	NPV (%95 CI)= %96,49 (87,62-99,07)
(n=11)	Geneva \geq 11	TP=11	Sensivite (%95 CI)= %100,00 (71,51-100,00)
		FP=5	Spesifite (%95 CI)= %91,67 (81,61-97,24)
		TN=55	PPV (%95 CI)= %68,75 (48,73-83,59)
		FN=0	NPV (%95 CI)= %100,00 (93,51-100,00)

TP: Gerçek Pozitif, **FP:** Yalancı Pozitif, **TN:** Gerçek Negatif, **FN:** Yalancı Negatif, **PPV:** Pozitif Prediktif Değer, **NPV:** Negatif Prediktif Değer

5. TARTIŞMA

Pulmoner tromboembolizm, halen dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biri olup, erken tanı ve tedavisi hem hastaların konforu hem de maliyetlerin azaltılması yönünden önem arz etmektedir. Hastalık yaşla beraber görülme sıklığı artsa da her yaştan insanı etkilemektedir ve birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın erken teşhis edilmesinde öneminin bilinmesi ve hasta ile karşılaşıldığında akla gelmesi en önemli basamaktır. Erken tanı için uzun yıllar boyunca maliyet etkin ve kolay uygulanabilir yöntemler araştırılmış ve değişik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ayrıca bu konuda biyomarkernlardan yararlanılarak hastalar için direk tanıya ulaştıracak yöntemler üzerine çalışılmıştır.

Pulmoner tromboemboli tanısını kolaylaştırmak için yapılan çalışmalarda değişik biyomarkernlar incelenmişlerdir. Bunlar arasında Troponin ve Natriüretik peptidler ilk akla gelenleridir. Ancak non spesifik olmaları ve birçok faktörden etkilenmeleri sebebiyle vazgeçilmiştir. Ardından daha özgün testler bakılması amacıyla Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein, Arginin Vazopressin, Copeptin ve D-dimer gibi markerler çalışılmışlardır (144). Ancak bunların çoğunda istenilen spesifiteye ulaşılamamıştır. D-dimer, günümüzde en çok kullanılan biyomarker olup o da düşük riskli hasta grubunda yüksek sensitivitesi nedeniyle ancak şüphelenilen hastaların yarısından azında dışlama testi olarak kullanılabilir (145). Biz de çalışmamızda pulmoner tromboemboli hasta grubunda erken tanıya ulaşabilmek için daha etkin biyomarker arayışında hipoksi ile indüklendiği tespit edilen EPAS-1 düzeylerini araştırmayı düşündük.

Yüksek rakımda yaşamak zordur ve buna uyum sağlamak için vücudumuz bazı adaptasyon mekanizmalarını harekete geçirir. Tibet popülasyonu da tarihte uzun bir süreç içerisinde yüksek rakımlı coğrafyada hayat sürmüşler ve bu adaptasyonları incelendiğinde Güney Amerikanın yüksek rakımlı yerlileri ile karşılaştırıldığında hemoglobin değerlerinin belirgin şekilde daha düşük olduğu, kan viskozite oranlarının daha az olduğu için kardiyovasküler nedeni ölüm oranlarının daha az olduğu tespit edilmiştir. Buna yönelik çalışmalar hızlanmış ve neticesinde kırmızı kan hücresi üretimini azaltan mutasyonların ne eritropoetin ile ne de Epo geni ile ilgili dizilerle ilgisi olmadığı ortaya çıkmıştır. Benzer şekilde, daha önce Semenza ve ark.larının tespit ettiği Hipoksi ile İndüklenen Faktör 1 (HIF-1) heterodimerinin de gruplar arasında farklılık

göstermediği tespit edilmiştir (146). Ardından 1997 yılında Tian ve ark.larının araştırmaları ile EPAS-1 geninin bu grupta mutasyona uğrayarak overeksprese olduğu görülmüş ve Hipoksi ile İndüklenen Faktör 2 bulunmuştur (147). Wang ve ark.larının 2021 yılında yaptığı bir yayında da EPAS-1'in kronik hipoksiye adaptasyonu sağladığı ve down regüle edilmiş EPAS-1 seviyelerinin hipoksik pulmoner hipertansiyon hastalarında iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (148).

Çalışmamıza alınan 60 PE hastası alındı ve kontrol grubu olarak dahil edilen 60 kişi ile kıyaslandığından yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve diyabetes mellitus oranları benzerdi. PE grubunun yaş ortalaması 57 ± 17 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 58 ± 10 idi. PE hastalarında sıklıkla beraber gözlenebilen diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kronik akciğer hastalığının kontrol grubuyla benzer olması; bu hastalıklara bağlı olabilecek etkileri dışlamak açısından önemliydi. PE hasta grubunda beklendiği üzere derin ven trombozu ve vasküler olay yaşayan hastalar daha fazla bulunmuştur.

Vucic ve ark. larının yaptığı çalışmada pulmoner emboli hastalarında laboratuvar parametrelerindeki değişimlerle ilgili sonuçlarda lökositoz ve anemi olabileceği vurgulanmıştır (149). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda hemoglobin değerleri daha düşük saptandı. Hastaların lökosit değerleri daha yüksek ve platelet değerleri daha düşük bulundu ($p<0.001$). Hui ve ark. larının yaptığı literatür taramasında da çalışmamızla uyumlu olarak tromboembolik hadiselerde trombositopeninin görülebileceğine değinilmiştir (150). Hasta grubumuzda temel biyokimyasal parametreler üre değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup ($p<0.001$), kreatin değerleri yüksek olmasına rağmen sodyum ve potasyum değerlerindeki farklılıklar da dahil istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmamızın temel amacı olan hipoksi ile artışı beklenen EPAS-1 değerleri ile başvuru anında bakılan değerlerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Hastaların tedavilerinin üçüncü günlerinde bakılan EPAS-1 düzeylerinde ise tedavi ile gerileme görülmüştür. Bu da bize literatürle uyumlu olarak hipoksi ile EPAS-1 değerlerinde artışın görüldüğünü göstermektedir.

Harjola ve ark. larının yaptığı çalışmada pulmoner emboliye bağlı olarak artan pulmoner arter basınçlarının sağ ventrikül dolum basınçlarını artırabileceği ve bunun sağ ventrikül fonksiyonlarını düşürebileceği gösterilmiştir (151). Özellikle ekokardiyografide

sPAP değerleri artışı, TAPSE değerlerinde azalma, RV SM ölçümlerinde düşüş ve sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimlerinde düşüş beklenmektedir. Bizim çalışmamızda da ekokardiyografi ile bakılan tahmini sistolik pulmoner arter basınçları PE hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). Hastaların sağ ventrikül fraksiyonel alan değişim (RV FAC) ölçümleri anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca hastaların RV SM ve TAPSE değerleri hasta grubunda literatürle uyumlu şekilde istatistiksel anlamlı düşük saptandı. Colalillo ve ark. larının yaptığı güncel bir çalışmada sistemik skleroz hastalarında bakılan TAPSE/sPAP oranlarının pulmoner hipertansiyon prediktörü olabileceği gösterilmiştir (152). Bu parametrede nispeten yeni olmasına rağmen kullanışlı olup çalışmamızda hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptandı. Gromadzinski ve ark. ları pulmoner emboli hastalarında sağ ve sol ventriküler fonksiyonların etkilenmesini doku doppler ölçümlerini kullanarak araştırmışlar ve diyastolik fonksiyonların akut dönemde etkilendiği ve başarılı tedavi ile geri döndürülebileceğini göstermişlerdir (153). Çalışmamızda biz de diyastolik parametrelerin etkilenmesi açısından baktığımız E değerleri hasta ve kontrol grubunda benzer izlendi ancak A değerleri hasta grubunda istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla medyan 80,4-46,4). Doku doppler kullanılarak daha detaylı ekokardiyografi incelemeleri yapılması tedavi ile diyastolik fonksiyonların nasıl etkilendiği açısından yol gösterici olabilirdi.

Elektrokardiyografide PE hastalarında birçok etkilenme görülebilmektedir. Cygan ve ark. larının yaptığı çalışmada en sık görülen EKG bulgusunun sinüs taşikardisi olduğu, aynı zamanda atrial fibrilasyon, S1Q3T3 bulgularının görülebileceği gösterilmiştir. Alsancak ve ark. larının yaptığı çalışmada da yüksek riskli pulmoner emboli hastalarında trombolitik tedavi ile QT, QTc, Tp-e intervali gibi elektrokardiyografik bulgularda düşüş olduğu ve bununda tedavinin erken döneminde ventriküler repolarizasyonda kısmi iyileşmeye neden olduğunu göstermişlerdir (154). Bizim çalışmamızda da hastaların kalp hızları daha yüksekti. PR mesafelerinin benzer olduğu görüldü ($p:0,99$). QRS mesafeleri ve QTC değerleri daha yüksek edildi.

Pulmoner emboli hastalarına birçok bulgu eşlik edebilmektedir, bazı önemli bulguların eşlik etmesi hastaların risk sınıflamasında yerlerini direk etkileyerek yüksek risk sınıfına koyabilmektedir. McConnell bulgusu, akut sağ ventrikül yüklenme bulgularının görüldüğü pulmoner emboli hastalarında tespit edilen bir bulgu olup sağ ventrikül apikal duvar fonksiyonlarının korunduğu ancak orta kısmında akinezi veya

hipokinezinin görülmesi olarak tanımlanmıştır. Fields ve ark. ları yaptıkları çalışmada McConnell bulgusunun orta-yüksek ve yüksek riskli gruptaki pulmoner emboli hastalarında görülebileceğini ortaya koymuşlardır (155). Hastalarımızın 16 tanesinde McConnell bulgusu pozitif olarak izlendi ve bu bulgu olanlar literatürle uyumlu şekilde yüksek risk grubundaydı. Benzer şekilde yüksek risk grubunda olan hastalarda hemoptizi, mental değişimler ve bacak ağrısı ve ödem eşlik etmekteydi.

Çalışmamıza alınan hastalarda beklendiği üzere arteriyel kan gazındaki oksijen saturasyonları düşük saptandı (ortalama 85,7). Hastaların solunum sayıları da hasta grubunda ortalama 25,7 saptanarak yüksekti. Janisset ve ark. ları yaptıkları çalışmada PE hastalarında Troponin değerlerinde yükseklik saptandığı ve bunun da sağ ventrikül ard-yükünün ani artışının duvar stresindeki yükselmelere bağlı muhtemel mikro iskemilere bağlı olduğunu açıklamışlardır (156). Benzer şekilde BNP değerleri de çalışmada yüksek saptanmıştır ve artan BNP değerlerinin mortalite öngördürücü olarak kullanılabileceği ile ilgili yorumda bulunulmuştur. DeWitt ve ark. ları da acil servise başvuru anında bakılan C Reaktif Protein değerlerini incelemiş ve PE tanısı alan hastalarda Hs-CRP değerlerinin arttığını göstermişlerdir (157). Bunun da akut stres durumlarında vücutta artan inflamatuvar markerlara bağlı olabileceğini öngörmüşlerdir. Çalışmamızdaki hasta grubunda ise Troponin değerleri ortalaması 3 kat yüksek bulundu. Ayrıca beklendiği üzere D-dimer yüksekliği gözlemlendi. BNP değerleri ortalama 3793 olarak saptandı. Hs-CRP değerleri de yüksekti.

Çalışmamızdaki pulmoner emboli hastalarında tanı anında kılavuzların önerdiği risk sınıflamaları uygulandı. Bu sınıflamalara göre hastaların tedavi planları yapıldı. Wells ve Geneva skorları hastaların tanı anında PE öngördürücüsü olarak değerlendirildi ve sırasıyla ortalama olarak 5,47 ve 8,12 olarak hesaplandı. Hastaların üçte birinden fazlası PESI şiddet skorlamasına göre sınıf V olarak değerlendirildi. 35 hasta ise orta-yüksek ve yüksek risk grubunda idi. Hastaların çoğunluğu düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi alırken 12 hastada ise trombolitik tedavi kullanıldı. Kalan hastalara unfraksiyone heparin tedavisi verildi.

Hastalardaki yüksek risk öngördürücü bulguların kullandığımız biyomarker olan EPAS-1 değerlerinin yüksekliği ile korelasyonu, bu bulgulara sahip hastalarda pulmoner emboli riski açısından önemli olduğundan yapılan korelasyon analizinde özellikle mental

durum bozukluğu olan hastalarda EPAS-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0.01). Benzer şekilde McConnell bulgusu olan hastalarda da EPAS-1 düzeyleri olmayanlara göre yüksek saptandı ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Hemoptizi ve bacak ağrısı olan hastalarda ise olmayanlara göre belirgin EPAS-1 düzey farklılığı görülmedi.

Çalışmamızda yapılan risk gruplandırmalarında PESI gruplarına göre EPAS-1 düzeylerinin artmasını da değerlendirdik. Bu bize PESI şiddet sınıflamasında biyomarker düzeylerinin artması EPAS-1'in PE hastalık şiddetini de öngördüğü açısından fikir verecekti. Hem PESI gruplarına göre yapılan hem de hastalık risk sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede istatistiksel anlamlı olarak risk sınıfı arttıkça EPAS-1 düzeyleri istatistiksel olarak arttığı gözlemlendi (p<0.001). Çalışmamızda iki tane vefat eden hastamız olup exitus olan hastalarımızda da istatistiksel anlamlı olarak EPAS-1 düzeyleri yüksek olarak saptandı.

Hasta grubundaki popülasyona hastalık riskine göre trombolitik tedavi, unfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin tedavileri verildi. Hastaların yatışları ve taburculuklarında alınan kanlarda değerlendirilen EPAS-1 düzeylerine göre tüm tedaviler karşılaştırıldığında EPAS-1 düzeylerinin ortalama olarak taburculukta gerilediği görüldü. Ayrıca her tedavi ayrı ayrı incelendiğinde trombolitik tedavi ile EPAS-1 düşüşünün daha fazla olduğu, en az düşüşün ise düşük molekül ağırlıklı heparin grubunda olduğu gözlemlendi. Bu durum trombolitik alan hasta grubunda hastalık şiddeti daha yüksek olduğu için EPAS-1 düzeylerinin tanı anında daha yüksek olmasından ve tedavinin daha efektif olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Exitus olan iki hastanın üçüncü günde bakılan değerlerinde EPAS-1 düzeylerinin artmaya devam ettiği gözlemlendi. Hastaların tanı anındaki ve tedavi sonrasındaki EPAS-1 düzeylerinin değişimleri incelendiğinde PESI şiddet gruplarına göre yapılan değerlendirme sonucu verilen tedavilerle başarı oranları yüksek korele saptandı. Bu da bize EPAS-1 düzeylerinin tedavi seçiminde kullanılması, PESI şiddet skorlarına göre daha efektif tedaviler verilmesine aracılık edebilir.

Çalışmamızda EPAS-1 düzeyi için 2,08 ve daha büyük değerlerin pulmoner emboli tanısını %93,3 sensitivite ve %91,7 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Bu değerler de biyomarkerin hem hastalık tanısını koymada hem de düşük riskli hastalarda

dışlama kriteri olarak kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır. PE tanısı ve risk öngördürücülüğü için birçok biyomarker çalışılmıştır. Bunlardan en çok öne çıkanlar, Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP) ve Copeptindir. Bajaj ve ark. ları, H-FABP üzerine yaptıkları meta analizde 6 ng/mL ve üzerinde H-FABP seviyelerinin %71 sensitivite ve %74 spesifite ile PE hasta gruplarında 30 günlük komplikasyon yaşama öngördürücülüğüne sahip olduğunu göstermişlerdir (158). Hellenkamp ve ark. ları da Copeptin üzerine yaptıkları prospektif çalışmada %62 sensitivite ve %80 spesifite ile PE tanısını predikte edebileceğini ortaya koymuşlardır (159). Crawford ve ark. ları 2016 yılında yaptıkları derlemede D-dimer ile ilgili yapılan çalışmalarını incelemişlerdir, burada D-dimer değerleri şu anda sadece düşük riskli hasta grubunda dışlama testi olarak kullanılmasını önermişlerdir (144). Bu derlemede yer alan Gupta ve ark. larının çalışması bu yargı açısından önemli olmuştur. Gupta ve ark. ları, PE tanısı alan hastaları Geneva risk skorlamasına göre ayırmışlardır, Geneva risk skoru 0-3 arasında D-dimer sensitivitesi %100, spesifitesi %25 olarak, Geneva risk skoru 4-10 arasında sensitivitesi %100, spesifitesi %33 olarak tespit edilmiştir (160). Geneva risk skoru 11 ve üzerinde ise sensitivitesi %80, spesifitesi %33 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise Geneva risk skoru 0-3 arasında EPAS-1 sensitivitesi %33, spesifitesi %91 olarak, Geneva risk skoru 4-10 arasında sensitivitesi %95, spesifitesi %91 olarak saptanmıştır. Geneva risk skoru 11 ve üzerinde ise sensitivitesi %100, spesifitesi %91 olarak ortaya konmuştur. EPAS-1 değerleri orta ve yüksek risk gruplarında yüksek sensitivite ve spesifite oranları PE hastalarında kullanılması açısından umut taşımaktadır. Ayrıca daha önceki yapılan çalışmalarda spesifitesi bu kadar yüksek bir biyomarker bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızın önemi PE tanı anında bakılan değerlerin hem hastalığın olasılığını gösteren skorlamalarla hem de hastalığın şiddetini gösteren skorlamalarla uyumlu sonuçlara sahip olması, hastaların radyasyon yükünü azaltmaya olanak sağlaması, tedavi sonrası yapılan ölçümlerde EPAS-1 düzeylerinin tedavi yanıtını da gösteriyor olmasıdır. Sonuç olarak EPAS-1, daha az tetkik ihtiyacı ile pulmoner emboli tanısı konulması, daha efektif tedaviler verilmesi ve hastalık prognozu belirlemesi açısından gelecekte daha fazla rol oynayabilir.

KISITLILIKLAR

Mevcut çalışmamızın bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmamız tek merkezli olup, daha kesin sonuçlar için daha yüksek hasta popülasyonlarına uygulanmalıdır. Ayrıca çalışmamızda dışlama kriterlerini kullanarak seçilmiş bir çalışma popülasyonu kullandık. Bu nedenle, daha geniş popülasyon üzerinde çok merkezli randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Hasta grubunda altın standart test olan pulmoner BT anjiyografi baz alınarak radyolog gözetiminde pulmoner vasküler yatakta embolinin bulunduğu yere göre EPAS-1 değerlerinin değişimi değerlendirilemedi.

Son olarak çalışmamızın uzun vadeli sonuçları olmaması, EPAS-1 değerlerinin ilerleyen aylardaki kontrollerinin yapılamaması nedeniyle prognostik veriler sınırlıdır. Kontrol verilerinin bakılması bu hasta grubunda prognozu göstermek açısından faydalı olabilirdi.

6. SONUÇ

Çalışmamız pulmoner emboli hasta grubunda hipoksi ile ilişkisi kanıtlanmış bir biyomarker olan EPAS-1 düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit eden ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Hastalığın tanı anında spesifitesi ve sensitivitesi yüksek olması dikkat çekici olup kullanılan tedaviler sonrası yapılan kontrollerde azalması tedavi yanıtını göstermede anlamlıdır. Ayrıca hastalık risk ve şiddet gruplarına göre EPAS-1 düzeylerinin ilişkisi gösterilmiş olup ilerleyen dönemde hastalık tanısını koymada ve tedavi yanıtını belirlemede elimizi kuvvetlendiren bir parametre olarak kullanılabilme umudunu taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1059-103.
2. Abe K, Kuklina EV, Hooper WC, Callaghan WM. Venous thromboembolism as a cause of severe maternal morbidity and mortality in the United States. *Semin Perinatol.* 2019;43(4):200-4.
3. Al-Hakim R, Li N, Nonas S, Zakhary B, Maughan B, Schenning R, et al. Evaluation and Management of Intermediate and High-Risk Pulmonary Embolism. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(3):671-8.
4. Anfinogenova ND, Vasiltsseva OY, Vrublevsky AV, Vorozhtsova IN, Popov SV, Smorgon AV, et al. Right Atrial Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(8):895-907.
5. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(3):147-58.
6. de Oliveira A, Paschôa AF, Marques MA. Venous thromboembolism in women: new challenges for an old disease. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20190148.
7. Abdellatif W, Ebada MA, Alkanj S, Negida A, Murray N, Khosa F, Nicolaou S. Diagnostic Accuracy of Dual-Energy CT in Detection of Acute Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Assoc Radiol J.* 2021;72(2):285-92.
8. Andrade I, Mehdipoor G, Le Mao R, García-Sánchez A, Pintado B, Pérez A, et al. Prognostic significance of computed tomography-assessed right ventricular enlargement in low-risk patients with pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2021;197:48-55.
9. Bellesini M, Robert-Ebadi H, Combescure C, Dedionigi C, Le Gal G, Righini M. D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2454-67.
10. Bradbury C, Fletcher K, Sun Y, Heneghan C, Gardiner C, Roalfe A, et al. A randomised controlled trial of extended anticoagulation treatment versus standard treatment for the prevention of recurrent venous thromboembolism (VTE) and post-thrombotic syndrome in patients being treated for a first episode of unprovoked VTE (the ExACT study). *Br J Haematol.* 2020;188(6):962-75.
11. Assouline B, Assouline-Reinmann M, Giraud R, Levy D, Saura O, Bendjelid K, et al. Management of High-Risk Pulmonary Embolism: What Is the Place of Extracorporeal Membrane Oxygenation? *J Clin Med.* 2022;11(16).
12. Barco S, Schmidtman I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J.* 2020;41(4):509-18.
13. Ahmed O, Yu Q, Paul J, Navuluri R, Funaki B, Van Ha T. Meta-Analysis of the Usefulness of Inferior Vena Cava Filters in Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol.* 2020;128:54-9.

14. 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.
15. Maraziti G, Cimini LA, Becattini C. Risk stratification to optimize the management of acute pulmonary embolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2022;20(5):377-87.
16. Greutert S, Mozuasadila N, Berner A, Moret Bochatay M. [Intermediate-risk pulmonary embolism - Update on risk stratification and clinical management]. *Rev Med Suisse.* 2020;16(705):1626-33.
17. Bobadilla L, Scatularo CE, Antonioli M, Lerech E, Cigalini IM, Zaidel EJ. Impact of Reperfusion on Clinical Outcomes in Patients with Intermediate-High Risk Pulmonary Embolism. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(10):101308.
18. Alexander P, Visagan S, Issa R, Gorantla VR, Thomas SE. Current Trends in the Duration of Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(10):e18992.
19. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607.
20. Camilli M, Lombardi M, Vescovo GM, Del Buono MG, Galli M, Aspromonte N, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants versus low molecular weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;154:103074.
21. Abad Vélaz O, Carbonel Bueno I. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in orthopedic surgery: A meta-analysis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2023.
22. Bikdeli B, Visvanathan R, Jimenez D, Monreal M, Goldhaber SZ, Bikdeli B. Use of Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism in Patients with Isolated Foot or Ankle Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2019;119(10):1686-94.
23. Audu CO, Gordon AE, Obi AT, Wakefield TW, Henke PK. Inflammatory biomarkers in deep venous thrombosis organization, resolution, and post-thrombotic syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(2):299-305.
24. Chi G, Lee JJ, Memar Montazerin S, Marszalek J. Association of D-dimer with short-term risk of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med.* 2022;27(5):478-86.
25. Eljilany I, Elzouki AN. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:455-62.
26. van Patot MC, Gassmann M. Hypoxia: adapting to high altitude by mutating EPAS-1, the gene encoding HIF-2 α . *High Alt Med Biol.* 2011;12(2):157-67.
27. Criado-García J. Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients. *Rev Clin Esp.* 2020.
28. Herring B, Lowen D, Ho P, Hodgson R. A systematic review of venous thromboembolism mechanical prophylaxis devices during surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2023;408(1):410.
29. Agrawal V, Kim ESH. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism After an Initial Episode: Risk Stratification and Implications for Long-term Treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(4):24.

30. Joseph Macchiavelli A. Venous Thromboembolism: The Need for Transitions of Care. *Med Clin North Am.* 2023;107(5):883-94.
31. Soffer S, Klang E, Shimon O, Barash Y, Cahan N, Greenspan H, Konen E. Deep learning for pulmonary embolism detection on computed tomography pulmonary angiogram: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):15814.
32. Zuo Z, Yue J, Dong BR, Wu T, Liu GJ, Hao Q. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4(4):Cd004437.
33. Šimić S, Svaguša T, Prkačin I, Bulum T. Relationship between hemoglobin A1c and serum troponin in patients with diabetes and cardiovascular events. *J Diabetes Metab Disord.* 2019;18(2):693-704.
34. Lin L, Luo P, Yang M, Wang J, Hou W, Xu P. A bidirectional Mendelian randomized study of classical blood lipids and venous thrombosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):3904.
35. Ntinopoulou P, Ntinopoulou E, Papatheanasiou IV, Fradelos EC, Kotsiou O, Roussas N, et al. Obesity as a Risk Factor for Venous Thromboembolism Recurrence: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(9).
36. Aktaa S, Wu J, Nadarajah R, Rashid M, de Belder M, Deanfield J, et al. Incidence and mortality due to thromboembolic events during the COVID-19 pandemic: Multi-sourced population-based health records cohort study. *Thromb Res.* 2021;202:17-23.
37. Zhang M, Wu S, Hu C. Do lung cancer patients require routine anticoagulation treatment? A meta-analysis. *J Int Med Res.* 2020;48(1):300060519896919.
38. Hobohm L, Farmakis IT, Münzel T, Konstantinides S, Keller K. Pulmonary Embolism and Pregnancy-Challenges in Diagnostic and Therapeutic Decisions in High-Risk Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:856594.
39. Mukhopadhyay S, Johnson TA, Duru N, Buzza MS, Pawar NR, Sarkar R, Antalis TM. Fibrinolysis and Inflammation in Venous Thrombus Resolution. *Front Immunol.* 2019;10:1348.
40. Bosch FTM, Nisio MD, Büller HR, van Es N. Diagnostic and Therapeutic Management of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis. *J Clin Med.* 2020;9(7).
41. Mathew D, Seelam S, Bumrah K, Sherif A, Shrestha U. Systemic thrombolysis with newer thrombolytics vs anticoagulation in acute intermediate risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):482.
42. Tadic M, Nita N, Schneider L, Kersten J, Buckert D, Gonska B, et al. The Predictive Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Pulmonary Hypertension, Heart Failure, and Valvular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:698158.
43. Dwiputra Hernugrahanto K, Novembri Utomo D, Hariman H, Budhiparama NC, Medika Hertanto D, Santoso D, Hogendoorn PCW. Thromboembolic involvement and its possible pathogenesis in COVID-19 mortality: lesson from post-mortem reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(3):1670-9.
44. Oleksiuk-Bójko M, Lisowska A. Venous thromboembolism: Why is it still a significant health problem? *Adv Med Sci.* 2023;68(1):10-20.
45. Au E, Shao I, Elias Z, Koivu A, Zabida A, Shih AW, et al. Complications of Factor V Leiden in Adults Undergoing Noncardiac Surgical Procedures: A Systematic Review. *Anesth Analg.* 2023;137(3):601-17.
46. Elkattawy S, Alyacoub R, Singh KS, Fichadiya H, Kessler W. Prothrombin G20210A Gene Mutation-Induced Recurrent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Case Report and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022;10:23247096211058486.

47. Maioli G, Calabrese G, Capsoni F, Gerosa M, Meroni PL, Chighizola CB. Lung Disease in Antiphospholipid Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(2):278-94.
48. 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):684-9.
49. Lyhne MD, Kline JA, Nielsen-Kudsk JE, Andersen A. Pulmonary vasodilation in acute pulmonary embolism - a systematic review. *Pulm Circ.* 2020;10(1):2045894019899775.
50. Gkana A, Papadopoulou A, Mermiri M, Beltsios E, Chatzis D, Malli F, et al. Contemporary Biomarkers in Pulmonary Embolism Diagnosis: Moving beyond D-Dimers. *J Pers Med.* 2022;12(10).
51. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):902-10.
52. Rezar R, Jirak P, Gschwandtner M, Derler R, Felder TK, Haslinger M, et al. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) and its Role as a Biomarker in Heart Failure: What Do We Know So Far? *J Clin Med.* 2020;9(1).
53. Grob D, Oostveen LJ, Prokop M, Schaefer-Prokop CM, Sechopoulos I, Brink M. Imaging of pulmonary perfusion using subtraction CT angiography is feasible in clinical practice. *Eur Radiol.* 2019;29(3):1408-14.
54. Iwuji K, Almekdash H, Nugent KM, Islam E, Hyde B, Kopel J, et al. Age-Adjusted D-Dimer in the Prediction of Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *J Prim Care Community Health.* 2021;12:215013272111054996.
55. Deng D, Wu H, Wei H, Song Z, Yu Y, Zhang C, Yang L. Syncope as the initial presentation of pulmonary embolism in two patients with hepatocellular carcinoma: Two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(38):e27211.
56. Sadeq Ahmed M, Khalid Farooqui M, Sadiq Y. Pneumonia and concealed pulmonary embolism: A case report and literature review. *J R Coll Physicians Edinb.* 2022;52(2):142-6.
57. Douillet D, Roy PM, Penalzoza A. Suspected Acute Pulmonary Embolism: Gestalt, Scoring Systems, and Artificial Intelligence. *Semin Respir Crit Care Med.* 2021;42(2):176-82.
58. Hepburn-Brown M, Darvall J, Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management. *Intern Med J.* 2019;49(1):15-27.
59. Stals MAM, Takada T, Kraaijpoel N, van Es N, Büller HR, Courtney DM, et al. Safety and Efficiency of Diagnostic Strategies for Ruling Out Pulmonary Embolism in Clinically Relevant Patient Subgroups : A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2022;175(2):244-55.
60. Moumneh T, Wells PS, Miranda S. Risk Stratification of Pulmonary Embolism. *Crit Care Clin.* 2020;36(3):437-48.
61. Carroll BJ, Larnard EA, Pinto DS, Giri J, Secemsky EA. Percutaneous Management of High-Risk Pulmonary Embolism. *Circ Cardiovasc Interv.* 2023;16(2):e012166.
62. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *Jama.* 2022;328(13):1336-45.
63. Jiménez D, Agustí A, Tabernero E, Jara-Palomares L, Hernando A, Ruiz-Artacho P, et al. Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in

Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;326(13):1277-85.

64. Theochari CA, Theochari NA, Mylonas KS, Papaconstantinou D, Giannakodimos I, Spartalis E, et al. Venous Thromboembolism Following Major Abdominal Surgery for Cancer: A Guide for the Surgical Intern. *Curr Pharm Des*. 2022;28(10):787-97.

65. López-Núñez JJ. Pulmonary embolism treatment. Detection of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Rev Clin Esp*. 2020.

66. Gkena N, Kirgou P, Gourgoulanis KI, Malli F. Mental Health and Quality of Life in Pulmonary Embolism: A Literature Review. *Adv Respir Med*. 2023;91(2):174-84.

67. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook RD, Criner GJ, et al. Differential Diagnosis of Suspected Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the Acute Care Setting: Best Practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(9):1134-44.

68. Pradhan NM, Mullin C, Poor HD. Biomarkers and Right Ventricular Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(1):141-53.

69. Swedzky F, Barbagelata A, Perrone S, Kaplinsky E, Ducharme A. Emerging concepts in heart failure management and treatment: circulatory support with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Drugs Context*. 2023;12.

70. Nguyen PC, Stevens H, Peter K, McFadyen JD. Submassive Pulmonary Embolism: Current Perspectives and Future Directions. *J Clin Med*. 2021;10(15).

71. Machanahalli Balakrishna A, Reddi V, Belford PM, Alvarez M, Jaber WA, Zhao DX, Vallabhajosyula S. Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: A Review of Contemporary Diagnosis, Risk Stratification and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(9).

72. Kaptein FHJ, Kroft LJM, Hammerschlag G, Ninaber MK, Bauer MP, Huisman MV, Klok FA. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2021;202:162-9.

73. Zelfani S, Manai H, Laabidi S, Wahabi A, Akeri S, Daghfous M. Pulmonary embolism mimicking acute myocardial infarction: a case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2019;33:275.

74. Baby N, Kunnathuparambil SG, Varghese P, Kuriakose AM. Paradoxical Embolism in a Case of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Case Report with Literature Review. *Neurol India*. 2020;68(3):665-8.

75. Tobler D, Greutmann M. Simple cardiac shunts in adults: atrial septal defects, ventricular septal defects, patent ductus arteriosus. *Heart*. 2020;106(4):307-14.

76. Coggins AS, Gomez E, Sheffield JS. Pulmonary Embolism and Amniotic Fluid Embolism. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2022;49(3):439-60.

77. Gil-García CA, Cueto-Robledo G, Gonzalez-Hermosillo LM, Alfaro-Cruz A, Roldan-Valadez E. Nonthrombotic Pulmonary Embolism Associated With Non-Hodgkin Lymphoma. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(12):102001.

78. Xu L, Tan X, Chen X, Du S, Yue X, Qiao D. Rare, fatal pulmonary fat embolism after acupuncture therapy: A case report and literature review. *Forensic Sci Int*. 2023;345:111619.

79. Han K, Huang MQ, Deng X, Shang YC. Remaining Vigilant to Paradoxical Air Embolism in Patients Undergoing Hysteroscopic Surgery: A Case Report and Review of the Literature. *J Perianesth Nurs*. 2021;36(6):606-11.

80. McCabe BE, Veselis CA, Goykhman I, Hochhold J, Eisenberg D, Son H. Beyond Pulmonary Embolism; Nonthrombotic Pulmonary Embolism as Diagnostic Challenges. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2019;48(4):387-92.

81. Boylan PM, Santibañez M, Lounsbury N, Eltaki SM. A nonthrombotic pulmonary embolus caused by polyalkylimide dermal filler: A case report and literature review of medication management. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2021;61(4):e324-e31.
82. Tasić N, Paixão T, Gonçalves LM. Biosensing of D-dimer, making the transition from the central hospital laboratory to bedside determination. *Talanta*. 2020;207:120270.
83. Bhatt M, Braun C, Patel P, Patel P, Begum H, Wiercioch W, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv*. 2020;4(7):1250-64.
84. Marzlin KM. Electrocardiograms in Pulmonary Embolus. *AACN Adv Crit Care*. 2020;31(1):106-10.
85. Westerlund E, Fili A, Svennberg E. Prolonged electrocardiography registration does not lead to increased diagnosis of atrial fibrillation in pulmonary embolism patients, but sex affects generic health-related quality of life: Findings from a randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(48):e32197.
86. Gong B, Xu Q, Pang Y, Hu J. [Clinical features of patients with venous thromboembolism: 177 case analysis in 10 years]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019;31(4):453-7.
87. Elikowski W, Łazowski S, Fertala N, Zawodna-Marszałek M, Szczęśniewski P, Bolewski A, Żytkiewicz M. Brugada phenocopy in pulmonary embolism - clinicopathological case study and literature review. *Pol Merkur Lekarski*. 2022;50(300):378-83.
88. Stolberg S, Mudawi D, Dean K, Cheng A, Barraclough R. Investigation and management of pulmonary embolism 2: specific clinical conditions. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2021;82(7):1-6.
89. Hobohm L, Lankeit M. [Pulmonary Embolism]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019;144(18):1286-300.
90. Agricola E, Beneduce A, Esposito A, Ingallina G, Palumbo D, Palmisano A, et al. Heart and Lung Multimodality Imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(8):1792-808.
91. Andrade I, García A, Mercedes E, León F, Velasco D, Rodríguez C, et al. Need for Transthoracic Echocardiogram in Patients with Low-Risk Pulmonary Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(5):306-13.
92. Alerhand S, Hickey SM. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) for Risk Stratification and Prognostication of Patients with Pulmonary Embolism. *J Emerg Med*. 2020;58(3):449-56.
93. Hockstein MA, Haycock K, Wiepking M, Lentz S, Dugar S, Siuba M. Transthoracic Right Heart Echocardiography for the Intensivist. *J Intensive Care Med*. 2021;36(9):1098-109.
94. Knebel F. [Modern imaging as a "biomarker": no patient without echocardiography?]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2019;114(4):297-301.
95. Arnold MJ, Jonas CE, Carter RE. Point-of-Care Ultrasonography. *Am Fam Physician*. 2020;101(5):275-85.
96. Cao J, Sun J, Wang Y, Wang L. Diagnostic accuracy of cardiopulmonary ultrasound for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Echocardiography*. 2022;39(2):185-93.

97. Sebuhyan M, Mirailles R, Crichi B, Frere C, Bonnin P, Bergeron-Lafaurie A, et al. How to screen and diagnose deep venous thrombosis (DVT) in patients hospitalized for or suspected of COVID-19 infection, outside the intensive care units. *J Med Vasc.* 2020;45(6):334-43.
98. Yusof NNM, McCann A, Little PJ, Ta HT. Non-invasive imaging techniques for the differentiation of acute and chronic thrombosis. *Thromb Res.* 2019;177:161-71.
99. Rosovsky RP, Grodzin C, Channick R, Davis GA, Giri JS, Horowitz J, et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Position Paper From the National PERT Consortium. *Chest.* 2020;158(6):2590-601.
100. Palm V, Rengier F, Rajiah P, Heussel CP, Partovi S. Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. *Rofo.* 2020;192(1):38-49.
101. 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):529-39.
102. Ahuja J, Palacio D, Jo N, Strange CD, Shroff GS, Truong MT, Wu CC. Pitfalls in the imaging of pulmonary embolism. *Semin Ultrasound CT MR.* 2022;43(3):221-9.
103. Bajc M, Lindqvist A. Ventilation/Perfusion SPECT Imaging-Diagnosing Other Cardiopulmonary Diseases Beyond Pulmonary Embolism. *Semin Nucl Med.* 2019;49(1):4-10.
104. Le Roux PY, Robin P, Tromeur C, Davis A, Robert-Ebadi H, Carrier M, et al. Ventilation/perfusion SPECT for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2910-20.
105. Aziz MU, Hall MK, Pressacco J, Maki JH. Magnetic Resonance Angiography in Pulmonary Embolism: A Review. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2019;48(6):586-91.
106. Bae JY, Murugiah K. Invasive Pulmonary Angiogram Performance and Interpretation in the Diagnosis of Pulmonary Thromboembolic Disease. *Interv Cardiol Clin.* 2023;12(3):299-307.
107. Harvey JJ, Huang S, Uberoi R. Catheter-directed therapies for the treatment of high risk (massive) and intermediate risk (submassive) acute pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):Cd013083.
108. Adams E, Broce M, Mousa A. Proposed Algorithm for Treatment of Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *Ann Vasc Surg.* 2021;70:282-5.
109. Bakkum MJ, Schouten VL, Smulders YM, Nossent EJ, van Agtmael MA, Tuinman PR. Accelerated treatment with rtPA for pulmonary embolism induced circulatory arrest. *Thromb Res.* 2021;203:74-80.
110. Wang Y, Feng Y, Du R, Yang X, Huang J, Mao H. Prognostic Performance of Hestia Criteria in Acute Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221126173.
111. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *Cardiovasc Res.* 2022;118(7):1618-66.
112. Blitzer RR, Eisenstein S. Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism: Strategies for Prevention and Management. *Surg Clin North Am.* 2021;101(5):925-38.
113. Konstantinides S, Meyer G. Management of acute pulmonary embolism 2019: what is new in the updated European guidelines? *Intern Emerg Med.* 2020;15(6):957-66.

114. Bauersachs RM. Fondaparinux Sodium: Recent Advances in the Management of Thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2023;28:10742484221145010.
115. Li M, Li J, Wang X, Hui X, Wang Q, Xie S, et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):Cd010957.
116. Brien L. Anticoagulant Medications for the Prevention and Treatment of Thromboembolism. *AACN Adv Crit Care.* 2019;30(2):126-38.
117. Murguia AR, Mukherjee D, Ojha C, Rajachandran M, Siddiqui TS, Nickel NP. Reduced-Dose Thrombolysis in Acute Pulmonary Embolism A Systematic Review. *Angiology.* 2023:33197231167062.
118. Chopard R, Behr J, Vidoni C, Ecarnot F, Meneveau N. An Update on the Management of Acute High-Risk Pulmonary Embolism. *J Clin Med.* 2022;11(16).
119. Serebriakoff P, Cafferkey J, de Wit K, Horner DE, Reed MJ. Pulmonary embolism management in the emergency department: part 2. *Emerg Med J.* 2023;40(1):69-75.
120. Bishay VL, Adenikinju O, Todd R. FlowTrieve Retrieval System for the treatment of pulmonary embolism: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices.* 2021;18(11):1039-48.
121. Michaud E, Pan M, Aggarwal V. Catheter-based therapies in acute and chronic pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol.* 2021;36(6):704-10.
122. Akbal ÖY, Keskin B, Tokgöz HC, Hakkör A, Karagöz A, Tanyeri S, et al. A seven-year single-center experience on AngioJet rheolytic thrombectomy in patients with pulmonary embolism at high risk and intermediate-high risk. *Anatolian Journal of Cardiology.* 2021;25(12):902.
123. Fletcher SE, Jasuja S, Lawler LP, Moriarty JM. Catheter directed thrombolysis and mechanical intervention in deep venous thrombosis: What is the status after the ATTRACT Trial? *Postgrad Med.* 2021;133(sup1):42-50.
124. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Zonzin P, Ramesh D, Roncon L. Thrombolysis in hemodynamically unstable patients: still underused: a review based on multicenter prospective registries on acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(2):323-30.
125. Affas ZR, Touza GG, Affas S. A Meta-Analysis Comparing Venoarterial (VA) Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) to Impella for Acute Right Ventricle Failure. *Cureus.* 2021;13(11):e19622.
126. Curtis RM, Vogt K, Parry N, Priestap F, Leeper WR, Mujoomdar A, et al. Retrievable inferior vena cava filter for primary prophylaxis of pulmonary embolism in at-risk trauma patients: A feasibility trial. *Injury.* 2021;52(5):1210-4.
127. Kesselman A, Oo TH, Johnson M, Stecker MS, Kaufman J, Trost D. Current Controversies in Inferior Vena Cava Filter Placement: AJR Expert Panel Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;216(3):563-9.
128. Zuin M, Rigatelli G, Zonzin P, Roncon L. Inferior Vena Cava Filters in Hemodynamically Unstable Patients with Acute Pulmonary Embolism: How Often are They Used? Data from Multicenter Prospective Registries on Acute Pulmonary Embolism. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(8):1073-9.
129. Konstantinides SV, 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) The Task Force

for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2020;41(4):543-603.

130. Ata F, Ibrahim WH, Choudry H, Shams A, Arshad A, Younas HW, et al. Optimal management, prevalence, and clinical behavior of saddle pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2022;217:86-95.

131. Bhalla A, Attaran R. Mechanical Circulatory Support to Treat Pulmonary Embolism: Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation and Right Ventricular Assist Devices. *Tex Heart Inst J*. 2020;47(3):202-6.

132. Michels A, Lillicrap D, Yacob M. Role of von Willebrand factor in venous thromboembolic disease. *JVS Vasc Sci*. 2022;3:17-29.

133. Carrier M, Blais N, Crowther M, Kavan P, Le Gal G, Moodley O, et al. Treatment Algorithm in Cancer-Associated Thrombosis: Updated Canadian Expert Consensus. *Curr Oncol*. 2021;28(6):5434-51.

134. Mokadem ME, Hassan A, Algaby AZ. Efficacy and safety of apixaban in patients with active malignancy and acute deep venous thrombosis. *Vascular*. 2021;29(5):745-50.

135. Becattini C, Pace U, Rondelli F, Delrio P, Ceccarelli G, Boncompagni M, et al. Rivaroxaban for extended antithrombotic prophylaxis after laparoscopic surgery for colorectal cancer. Design of the PRO-LAPS II STUDY. *Eur J Intern Med*. 2020;72:53-9.

136. Rhea IB, Lyon AR, Fradley MG. Anticoagulation of Cardiovascular Conditions in the Cancer Patient: Review of Old and New Therapies. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(5):45.

137. Hao C, Sun M, Wang H, Zhang L, Wang W. Low molecular weight heparins and their clinical applications. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;163:21-39.

138. Peng J, Zhang L, Drysdale L, Fong GH. The transcription factor EPAS-1/hypoxia-inducible factor 2alpha plays an important role in vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(15):8386-91.

139. Onita T, Ji PG, Xuan JW, Sakai H, Kanetake H, Maxwell PH, et al. Hypoxia-induced, perinecrotic expression of endothelial Per-ARNT-Sim domain protein-1/hypoxia-inducible factor-2alpha correlates with tumor progression, vascularization, and focal macrophage infiltration in bladder cancer. *Clin Cancer Res*. 2002;8(2):471-80.

140. Wiesener MS, Turley H, Allen WE, Willam C, Eckardt KU, Talks KL, et al. Induction of endothelial PAS domain protein-1 by hypoxia: characterization and comparison with hypoxia-inducible factor-1alpha. *Blood*. 1998;92(7):2260-8.

141. Hwang HS, Park SJ, Lee MH, Kim HA. MicroRNA-365 regulates IL-1 β -induced catabolic factor expression by targeting HIF-2 α in primary chondrocytes. *Sci Rep*. 2017;7(1):17889.

142. Sergi C. EPAS 1, congenital heart disease, and high altitude: disclosures by genetics, bioinformatics, and experimental embryology. *Biosci Rep*. 2019;39(5).

143. Zhao J, Bai Z, Feng F, Song E, Du F, Zhao J, et al. Cross-talk between EPAS-1/HIF-2 α and PXR signaling pathway regulates multi-drug resistance of stomach cancer cell. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;72:73-88.

144. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(8).

145. Geersing GJ, Takada T, Klok FA, Büller HR, Courtney DM, Freund Y, et al. Ruling out pulmonary embolism across different healthcare settings: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2022;19(1):e1003905.

146. Semenza GL. HIF-1 mediates the Warburg effect in clear cell renal carcinoma. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 2007;39:231-4.
147. Tian Y-M, Yeoh KK, Lee MK, Eriksson T, Kessler BM, Kramer HB, et al. Differential sensitivity of hypoxia inducible factor hydroxylation sites to hypoxia and hydroxylase inhibitors. *Journal of biological chemistry*. 2011;286(15):13041-51.
148. Wang S, Wang Y, Liu C, Xu G, Gao W, Hao J, et al. EPAS1 (endothelial PAS domain protein 1) orchestrates transactivation of endothelial ICAM1 (intercellular adhesion molecule 1) by small nucleolar RNA host gene 5 (SNHG5) to promote hypoxic pulmonary hypertension. *Hypertension*. 2021;78(4):1080-91.
149. Vucić N, Cala K, Rancić I, Pticar R. Therapy and prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in gynecology and obstetrics. *Acta Medica Croatica: Casopis Hrvatske Akademije Medicinskih Znanosti*. 2003;57(2):123-30.
150. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest*. 2011;139(2):271-8.
151. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2016;18(3):226-41.
152. Colalillo A, Hoffmann-Vold A-M, Pellicano C, Romaniello A, Gabrielli A, Hachulla E, et al. The role of TAPSE/sPAP ratio in predicting pulmonary hypertension and mortality in the systemic sclerosis EUSTAR cohort. *Autoimmunity Reviews*. 2023:103290.
153. Gromadziński L, Targoński R, Pruszczyk P. Assessment of right and left ventricular diastolic functions with tissue Doppler echocardiography in congestive heart failure patients with coexisting acute pulmonary embolism. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2014;23(3):371-6.
154. Alsancak Y, Sahin AT, Gurbuz AS, Sertdemir AL, Icli A, Akilli H, Duzenli MA. Index of cardiac-electrophysiological balance and the effects of thrombolytic therapy on the electrocardiogram of patients with pulmonary embolism. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66:1657-65.
155. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic echocardiography for diagnosing pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(7):714-23. e4.
156. Janisset L, Castan M, Poenou G, Lachand R, Mismetti P, Viallon A, Bertoletti L. Cardiac biomarkers in patients with acute pulmonary embolism. *Medicina*. 2022;58(4):541.
157. DeWitt S, Chavez SA, Perkins J, Long B, Koyfman A. Evaluation of fever in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(11):1755-8.
158. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis. *Journal of Critical Care*. 2015;30(5):1151. e1-. e7.
159. Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, Kaeberich A, Wachter R, Hasenfuß G, et al. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *European Respiratory Journal*. 2015;46(6):1701-10.

160. Gupta U, Dhadwad JS, Gurjar PA, Patil D. Application of D-Dimer in Prognosis of Pulmonary Embolism. *International Journal of Recent Surgical and Medical Sciences*. 2019;5(01):015-8.