



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİDE KLİNİK VE
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ PULMONER ANJİYOGRAFİ
PARAMETRELERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. SÜMEYYE AYÖZ

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİMDALİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. ÖMÜR AYDIN**

ANKARA

2019

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİDE KLİNİK VE
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ PULMONER ANJİYOĞRAFİ
PARAMETRELERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. SÜMEYYE AYÖZ

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİMDALİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ÖMÜR AYDIN

ANKARA

2019

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı : Simayye Ayaz
Anabilim/Bilim Dalı : Göğüs Hastalıkları ABD
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ömer Aydın

Tarih:

11.3.2019

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Akut pulmoner tromboemboliye literatür ve bilginin
yeni konuları pulmoner angiografi parametrelerin prognostik
önemi.

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıp Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

ay birliği ay çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme ihtiyacı durumunda gerekli açıklamaları bu belge altına yazınız.

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Akin Kaye

Göğüs Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. A. Ertuğrul Keleşli

Göğüs Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Simayye Ayaz

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Doç. Dr. Ömer Aydın

ADİTF Göğüs Hast. Anabilim/Bilim Dalı

Ömer Aydın

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca bizleri her daim destekleyen Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Akın Kaya'ya,

Tez çalışmamın planlanmasında emeği geçen ve emekliliğine kadar tez danışmanlığımı yürüten kıymetli hocam Prof. Dr. İsmail Savaş'a ve sonrasında tez danışmalığımı devralarak tezimin araştırma, yürütülme ve hazırlanma sürecinde bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Ömür Aydın'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, insanî ve ahlâkî değerleri ile örnek olan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteklerini esirgemeyen ve tez hazırlama sürecinde kıymetli tavsiyelerde bulunan, sabırla ve anlayışla yardımcı olan Prof. Dr. Aydın Çiledağ, Doç. Dr. Serhat Erol ve Uzm. Dr. Aslıhan Gürün Kaya'ya,

Birlikte bir aile sıcaklığında, huzurla ve keyifle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde beraber çalıştığımız kıymetli hemşirelerimiz, bronkoscopi ünitemiz, yoğun bakım ünitemiz, solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı laboratuvarı çalışanları, teknisyenlerimiz, memurlarımız ve diğer personelimize,

Bugünlere gelmem için ellerinden gelen her türlü anlayışı gösteren, sevgi ve desteklerini esirgemeyen fedakâr aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Patogenezis	2
2.2.1. Sağ Kalp Yetmezliği, Hemodinamik İnsitabilite	3
2.3. PTE’de Risk Sınıflamasının Önemi	4
2.3.1. Kardiyak Biyobelirteçler.....	5
2.3.2. Ekokardiyografi	6
2.4. Pulmoner Tromboembolide Sağ Kalp Görüntülemesi	7
2.4.1. Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografinin Önemi	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM	9
3.1. Hasta Seçimi	9
3.2. Hastaların Değerlendirilmesi	9
3.2.1. Hastaların Klinik Değerlendirmesi	9
3.2.2. Radyolojik Değerlendirmeler.....	10
3.3. Transtorasik Ekokardiyografi	13
3.4. İstatistiksel Analiz	13
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	40
ÖZET.....	42
SUMMARY	44
KAYNAKLAR.....	46

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ALP	:Alkalen Fosfataz
ALT	:Alanin Aminotransferaz
Ao	:Aort
AST	:Aspartat Aminotransferaz
BNP	:Brain Natriüretik Peptid
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
BTPA	:Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
BUN	:Kan Üre Azotu
CKİ	:Charlson Komorbidite İndeksi
DMAH	:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	:Derin Ven Trombozu
EKO	:Ekokardiyografi
EKOS	:Ultrasonik Katater İle Trombolitik Tedavi
ESC	:The European Society Of Cardiology
fL	:Femtoliter
g/dL	:Gram/Desilitre
GGT	:Gama Glutamil Transferaz
H-FABP	:Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
IVC	:Interventriküler Septum
K	:Potasyum
LA	:Sol Atrium
LDH	:Laktat Dehidrogenaz
LV	:Sol Ventrikül
MCV	:Ortalama Eritrosit Hacmi
Mg	:Magnezyum
mg/dL	:Miligram/Desilitre
mmHg	:MilimetreCiva
mmol/L	:Milimol/Litre
MPV	:Ortalama Trombosit Hacmi
Na	:Sodyum

ng/mL	:Nanogram/Mililitre
NT-proBNP	:N-Terminal proBNP
PA	:Pulmoner Arter
PAB	:Pulmoner Arter Basıncı
PACs	:Resim Arşivleme ve İletim Sistemi
PESI	:Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
PFO	:Patent Foramen Ovale
pg/mL	:Pikogram/mililitre
POI	:Pulmoner Vasküler Obstrüksiyon İndeksinin
pro-BNP	:Pro Brain Natriüretik Peptid
PTE	:Pulmoner Tromboemboli
PVR	:Pulmoner Vasküler Rezistans
RA	:Sağ Atrium
RDW	:Eritrosit Dağılım Değişikliği
RV	:Sağ Ventrikül
RVD	:Sağ Ventrikül Disfonksiyonu
RVEF	:Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
sPAB	:Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
sPESI	:Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
SVK	:Süperior Vena Kava
U/L	:Ünite/Litre
UFH	:Unfraksiyone Heparin
VKİ	:Vena Kava İnfior
VTE	:Venöz Tromboembolizm

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Akut PTE'li Hastalarda Erken Mortalite Riskine Göre Sınıflama.....	4
Tablo 4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	15
Tablo 4.2 Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri	16
Tablo 4.3 EKO Bulguları.....	17
Tablo 4.4 BTPA Bulguları.....	18
Tablo 4.5 Tedavi, Risk Sınıflaması, Mortalite Verileri	19
Tablo 4.6 Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Görülen ve Görülmeyen Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	21
Tablo 4.7 Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Görülen Hastaların ESC Risk Sınıflaması	22
Tablo 4.8 Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Görülen Hastaların EKO Bulguları.....	23
Tablo 4.9 Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Görülen Hastaların BTPA Bulguları.....	24
Tablo 4.10 PTE'ye Bağlı Mortalite Görülen Hastaların Demografik, EKO, BTPA ve Risk Sınıflaması.....	25
Tablo 4.11 RV Disfonksiyonu Görülen Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve ESC Risk Sınıflaması	26
Tablo 4.12 RV Disfonksiyonu Olan Hastaların EKO ve BTPA Bulguları	28
Tablo 4.13 RV/LV Oranı <1 ve ≥ 1 Olan Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Mortalite Risk Sınıflaması	29
Tablo 4.14 RV/LV Oranı ≥ 1 ve <1 Olan Hastaların EKO Bulguları	30
Tablo 4.15 RV/LV Oranı ≥ 1 ve <1 Olan Hastaların BTPA Bulguları	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Sağ Kalp Yetmezliği Mekanizması	3
Şekil 3.1 Sol Ana Pulmoner Arterde Trombüs	10
Şekil 3.2 Sağ Ventrikül ve Sol Ventrikül Ölçümleri	10
Şekil 3.3 Sağ Atrium ve Sol Atrium Boyutları Ölçümleri	11
Şekil 3.4 Pulmoner Arter Çapı ve Asendan Aorta Çapı Ölçümleri	11
Şekil 3.5 Kontrast Madde Reflüsü Varlığı	12
Şekil 3.6 Pulmoner Enfarkt Varlığı	12
Şekil 4.1 Çalışmaya Alınan Hastaların Seçimi	14
Şekil 4.2 sPAB ile RA Boyutu Arasındaki Korelasyon	32
Şekil 4.3 sPAB ile Pulmoner Arter Boyutu Arasındaki Korelasyon	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE), genellikle alt ve üst ekstremitte derin venlerinden kaynaklanan bir veya birçok trombüsün (derin ven trombozu) koparak sistemik dolaşımdan pulmoner vasküler yatağa taşınması ile ortaya çıkar. PTE ve derin ven trombozu aynı patolojik sürecin farklı oluşumlarıdır ve venöz tromboembolizm (VTE) adı altında gösterilirler (1).

VTE, kardiyovasküler mortalite sebepleri arasında üçüncü sıradadır (2). Tedavi edilmeyen PTE, özellikle sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu yaparak mortaliteye sebep olur. Akut PTE; aritmi, RV yetmezliği veya ikisinin kombinasyonu akut hemodinamik kollapsa neden olur, organlara yetersiz arteriyel kan akımına yol açar ve ölümle sonuçlanır (3). Gelişen tanı yöntemlerine rağmen halen yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu sebeple hastalığın tanı ve tedavisine büyük önem verilmelidir.

Hastalara hızlı, basit, erişilebilir bir tanı yöntemi ile PTE tanısı konulduktan sonra akut komplikasyon riskine göre bir sınıflama yapılmalıdır (3). PTE hastaları için risk sınıflaması, uygun tedavi, hasta yönetimini sağlamak ve prognozu belirlemek için önemlidir.

Doğru risk sınıflandırılması ile PTE ile ilişkili yüksek mortalite riski altındaki hastalar; trombolitik tedavi, yoğun bakım takibi ya da hastanede uzun yatış süresi ve yakın izlem açısından değerlendirilebilir. Düşük riskli hastalar ise daha erken taburcu edilebilir ve antikoagülanlar ile tedavi edilebilir (4).

Güncel risk skorlarında hastalar laboratuvar ve klinik parametreler üzerinden değerlendirilmektedir. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA), PTE için yüksek tanısal doğruluğa sahip görüntüleme yöntemidir. Kullanımın yaygınlaşması ile sessiz kiniğe sahip olguların tanısında artış görülmektedir. Ayrıca BTPA, PTE hastalarında prognostik değerlendirilme yapılmasına yardımcı olmaktadır. Hastalara tanı konulurken aynı anda kalp odalarını değerlendirilebilir ve RV fonksiyonunu gösterebilir. Yapılan çalışmalarda RV boyutlarının sol ventrikül (LV) boyutlarına oranı (RV/LV), pulmoner arter (PA) çapının aort (Ao) çapına oranı (PA/Ao), interventriküler septum morfolojisi, trombüs lokalizasyonu gibi BTPA parametrelerinin PTE şiddeti ve klinik sonuçları için potansiyel belirteçler olduğu gösterilmiştir (4, 5).

Bu çalışmada amaç; BTPA ile PTE tanısı konulan hastalarda, BTPA bulguları, klinik ve laboratuvar bulguları ile hastalık şiddeti ve mortalite arasındaki ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

VTE ortalama yıllık insidansı 100-200/100.000'dir (2). Akut PTE'nin epidemiyolojisini belirlemek zordur, çünkü asemptomatik kalabilir veya tanı konulamadan vakalar kaybedilebilir. Ancak D-dimer testinin ve BTPA kullanımının artması ile yıllar içinde PTE'nin de insidansı artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1998'de 100.000'de 62 vakada görülürken yedi yıl sonra insidans 100.000'de 112 vakaya ulaşmıştır. Yaşla birlikte PTE görülme sıklığı artmaktadır. 75 yaş üzerinde insidans 100.000'de 500 vakanın üzerine çıkmaktadır (6).

PTE, Avrupa'da mortalite, morbidite ve hastaneye yatışın başlıca nedenleri arasında yer alır (2). Avrupa'da yaklaşık 300.000 vaka ölümle sonuçlanmaktadır. ABD'de ise her yıl yaklaşık 100.000 kişi PTE nedeni ile ölmektedir (6). Yeni teşhis edilen VTE vakalarının ABD sağlık sistemine yıllık 7 ila 10 milyar dolar arasında maliyeti vardır. Avrupa Birliği için tahmini VTE maliyeti yılda 1,5 milyar ila 13,2 milyar Euro arasında değişmektedir (7).

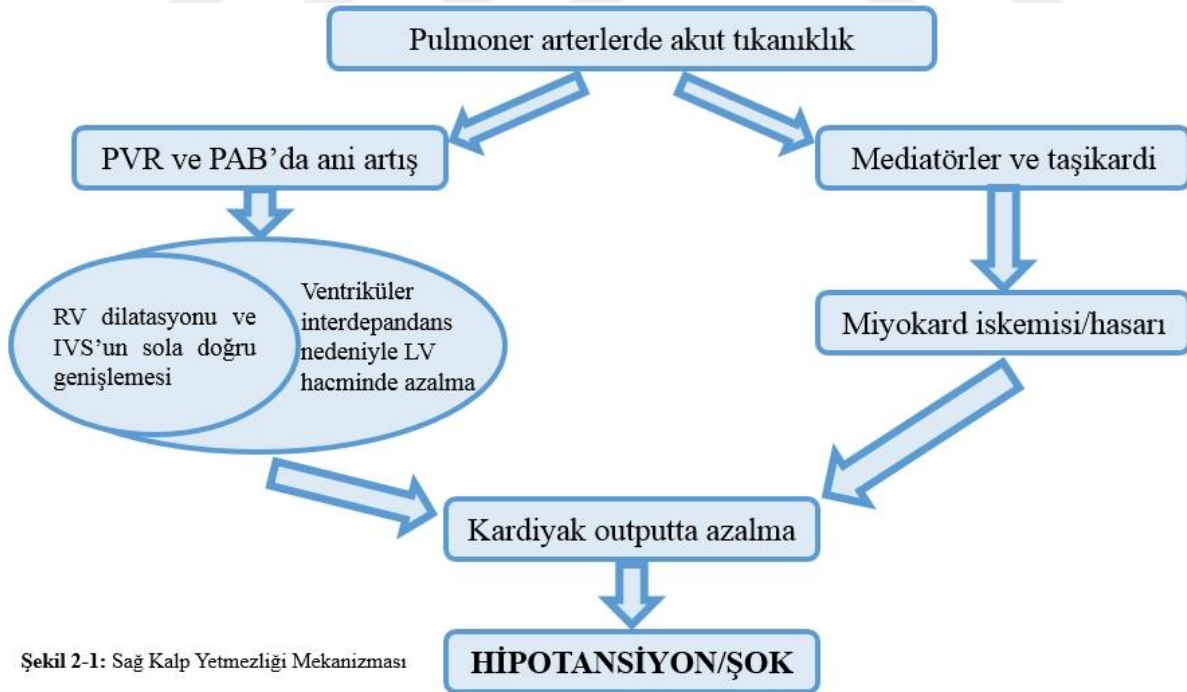
2.2. Patogenezis

Endotel hasarı, staz ve hiperkoagulabilite üçlüsü (virchow triadı) VTE'ye yol açan patofizyolojik süreci başlatır (1). Travma, operasyon, malignite varlığı gibi sebeplerle (provoked) veya herhangi bir sebep olmaksızın (unprovoked) gelişen inflamasyon sonucu venöz staz oluşur ve endotel hasarı gelişir. Böylece koagülasyon sistemi aktive olarak trombüs gelişir. Çoğunlukla bacak derin venlerinden ve nadiren pelvik, renal ve üst ekstremitte venlerinden kopan trombüs vena kava inferior yoluyla kalbin sağ tarafına oradan da pulmoner artere ulaşır ve PTE ortaya çıkar.

Pulmoner arterlere gelen trombüs parçalanabilir veya periferik pulmoner arterlere ilerleyebilir. Eğer büyük bir trombüs ise ana pulmoner arter bifurkasyonunda kalır ve "eyer (saddle) emboli"ye yol açar. PTE pulmoner arter yatağının etkilenme oranına bağlı olarak, hafif belirti ve bulgulara neden olabileceği gibi hemodinamik kollaps ve buna bağlı ölüme de neden olabilir. Küçük, distal embolide genellikle hafif hemoptizi, plörezi ve plevral efüzyon ile sonuçlanan alveolar hemoraji "pulmoner infarktüs" ile sonuçlanırken (3) eyer emboli gibi santral PTE, sağ kalp yetmezliği, hemodinamik kollaps ve buna bağlı ölüme neden olabilir.

2.2.1. Sağ Kalp Yetmezliği, Hemodinamik İnsitabilite

PTE'ye bağlı ölüm nedeni; sağ kalp yetmezliği, hipotansiyon ve şoktur. Normal koşullarda düşük vasküler direnç sahip pulmoner arteriyel yatağın toplam kesit alanının %30-50'sinden fazlasının trombüs ile tıkanmasıyla pulmoner arter basıncı artar. Endotel ve trombositlerden salınan vazoaaktif mediatörler olan tromboksan A2 ve serotonin salınımının artması ile ortaya çıkan vazokonstriksiyon, pulmoner vasküler rezistansın artmasına katkıda bulunur. Anatomik tıkanıklık ve salgılanan nörohumoral faktörler ile ortaya çıkan vazokonstriksiyon pulmoner vasküler rezistansın artışı ve arteriyel kompliance azalmaya neden olur. Bu da sağ ventrikül ard yükünü artırır. Sağ ventrikül, ani ard yük artışını kompanse edecek yapıya sahip değildir. Bu nedenle stroke volumu korumak için dilate olur. Aynı zamanda taşikardi ile kompanseasyon sağlanmaya çalışır. Tüm bu süreç sağ ventrikül iskemisi ve miyokard hasarına neden olur. Sağ ventrikül dilatasyonuna bağlı hacim artışı perikard nedeniyle oluşan ventriküler interdependence nedeniyle sol ventrikül hacminde azalmaya neden olur. Bu da kardiyak outputta azalma ve buna bağlı hipotansiyon, şok ve süreç devam ederse, ölüme neden olur (2, 3, 8) (Şekil 2.1).



PVR: Pulmoner Vasküler Rezistans, PAB: Pulmoner Arter Basıncı, IVC: Interventriküler Septum, RV: Sağ Ventrikül, LV: Sol Ventrikül

2.3. PTE’de Risk Sınıflamasının Önemi

Güncel rehberler, PTE olgularını erken dönem mortalite risklerine göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflamaktadır (**Tablo 2.1**). Bu sınıflama temel olarak sağ kalbin PTE’den etkilenme oranını göstermektedir. Risk sınıflaması kan basıncı, kardiyak belirtiçler ve ekokardiyografi (EKO) bulgularına göre yapılmaktadır.

Eğer olguda sistolik kan basıncı 90 mmHg’nın altındaysa veya şok gelişmişse “yüksek riskli” olarak sınıflanmaktadır. Bu grupta mortalite %58’e kadar çıkmaktadır (9). Eğer kan basıncı normal ancak ekokardiyografide sağ kalp yüklenme bulguları ve/veya kardiyak belirtiçler yüksekse “orta riskli” olarak sınıflanmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu olgularda, kan basıncı normal olsa dahi özellikle hem kardiyak belirtiçleri yüksek olan hem de ekoda sağ kalp yüklenme bulguları olan “orta-yüksek riskli” olgularda mortalitenin yüksek olduğu ve bu nedenle yakın takip ve seçilmiş olgularda trombolitik uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır. Eğer olguda ekokardiyografi bulgular, kardiyak belirtiçler ve kan basıncı normal ise “düşük riskli” olarak sınıflanmaktadır. Bu grup mortalite riski en düşük olanıdır (2).

Tablo 2.1: Akut PTE’li Hastalarda Erken Mortalite Riskine Göre Sınıflama				
30 Günlük Mortalite Riski	Yüksek	Orta		Düşük
		Yüksek	Düşük	
Şok veya Hipotansiyon	+	-	-	-
PESI Sınıf III-IV veya sPESI $\geq 1$¹	Gerekmez	+	+	-
RV Disfonksiyon Bulguları ²	+	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)	Değerlendirme gerekmez, Yapılmış ise ikisi de (-) ⁴
Kardiyak Belirtiçler ³	Gerekmez	+		

¹ PESI (Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi) sınıf II-IV veya sPESI (Basitleştirilmiş PESI) ≥ 1 ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.

² Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyon kriterinin (sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranı $>0,9$ veya 1; sağ ventrikül duvarında hipokinezi, triküspit jet regürjitasyon velositesinin artışı; veya bunların kombinasyonu) varlığı ya da BTPA anjiyografide diyastol sonu RV/LV çap oranının $>0,9$ veya 1 bulunması

³ Miyokardiyal hasar belirteci (Plazma troponin I veya T konsantrasyonunda artış) kalp yetersizliği belirteci (Plazma natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

⁴ PESI: Sınıf I-II veya sPESI:0 bulunduğu kardiyak biyomarker pozitifliği veya sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında bu hasta orta-düşük risk grubuna dâhil edilmelidir.

Bu sınıflama mortalite tahminine ek olarak tedavinin nerede yapılacağını (ayakta, hastane veya yoğun bakım) ve hangi tedavinin seçileceğini (Antikoagulan, trombolitik, vazopressor uygulanması) karar vermede önemlidir.

2.3.1. Kardiyak Biyobelirteçler

Akut PTE sebebi ile 48 saat içinde ölen hastaların RV miyokardında masif infiltratlar yüksek epinefrin seviyesinin sebep olduğu “miyokarditin” bir sonucu olarak açıklanır (10). Ayrıca masif PTE'den ölen hastaların otopsisinde açık koroner arterlerine rağmen transmural RV infarktüsü bulunmuştur (11).

Troponin düzeylerindeki artış, kardiyomiyosit ölümünü göstermektedir ve miyokardiyal hasarın göstergesidir (3, 12). Çeşitli meta-analizlerde troponin düzeyi yüksek bulunan hastalarda komplike klinik seyir ve mortalite oranları, troponin düzeyi normal olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (13). Yüksek duyarlılıklı troponin-T testinin normal bulunmasının, kötü prognozu belirlemedeki negatif prediktif değeri %98'dir (2, 14).

Brain natriüretik peptid (BNP) veya pro-BNP, sağ ventrikül duvar stresinin iki spesifik belirtecidir. Nörohumoral stimülasyon, inflamasyon, sitokinler, iskemi BNP ve pro-BNP düzeylerinin artmasına sebep olur (12). BNP ve N Terminal pro-BNP (NT-proBNP), akut PTE'de hemodinamik bozulma ve sağ ventrikül disfonksiyonu yansıtır. Çok merkezli bir çalışmada 688 hasta incelenmiş, 600 pg/mL'lik NT-proBNP plazma konsantrasyonları, yüksek riskin tanımlanması için optimal eşik değeri olarak tanımlamıştır (15).

Yapılan bir meta-analiz sonucunda akut PTE'si olan 1132 hastanın %51'inde BNP veya NT-proBNP konsantrasyonlarının yüksek olduğu görülmüştür. Bu hastaların %10'unda erken ölüm riski, %23'ünde olumsuz bir klinik sonuç riski tespit edilmiştir. PTE'li normotansif hastalarda, erken mortalite için yükselmiş BNP veya NT-proBNP konsantrasyonlarının pozitif prediktif değeri düşüktür. Öte yandan, düşük BNP veya NT-proBNP seviyeleri, yüksek negatif prediktif değerine göre uygun kısa dönem klinik sonuçları olan hastaları belirleyebilir (2, 14).

Miyokardiyal hasarın erken bir belirteci olan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) da akut PTE'de prognostik değere sahip olabileceği gösterilmiştir. H-FABP yüksek bulunması, miyokard hasarının erken göstergesidir ve mortaliteyi belirlemede troponinlere

göre daha değerli bir belirteçtir. Normotansif PTE hastalarında dolaşımdaki H-FABP seviyeleri ≥ 6 ng/mL, olumsuz bir 30 günlük sonuç için %28'lik bir pozitif prediktif değeri ve %99'luk negatif bir prediktif değeri vardır. Ancak henüz rutin kullanımı yoktur (2).

2.3.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO); şok tablosu ile acil servise gelen, masif PTE'den kuşku edilen ancak BTPA çekilemeyen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır. EKO; RV disfonksiyonu (RVD), persistan pulmoner hipertansiyon ve serbest yüzen sağ kalp trombusünün tanımlanması yoluyla risk sınıflaması ve tedavi stratejileri için oldukça kullanışlıdır. Ayrıca PTE ile karışabilecek aort diseksiyonu, perikard tamponadı gibi diğer durumların ayırt edilmesine de yardımcıdır. Transözefageal EKO sağ kalp ve sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombusların görülmesinde daha iyidir (14, 16). EKO, akut PTE hastalarında prognostik veriler sağlamak için RV fonksiyonunu tanımlamada kullanılacak birinci basamak olarak kabul edilmiştir (17)

PTE olgularının yaklaşık %30-40'ında sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır. EKO masif/submasif PTE'de oluşabilecek RV disfonksiyonu veya dilatasyonunu gösterir. EKO ile PTE olgularında RV dilatasyonu, septal duvar paradoks hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren hipokinezi, artmış RV-LV çap oranı, sağ atriumda mobil trombus, patent foramen ovale varlığı, triküspit yetersizliği, pulmoner hipertansiyon varlığı gösterilebilir (14, 16, 17).

Düşük-orta riskli PTE vakalarının prognostik değerlendirmesinde EKO'nun negatif prediktif değeri yüksektir (%95-98) (13). Genellikle EKO ile değerlendirilen RVD, hastane içi ölüm riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (16, 18).

EKO'da diyastol sonu RV/LV ≥ 1 olması mortalite için bağımsız risk faktörüdür (14, 19). Yapılan bir çalışmada hem EKO hem bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilen RV/LV çap oranı ve RV ölçümlerinin benzer prognostik öneme sahip olduğu, PTE ile ilişkili kısa süreli mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. (16). EKO ile senkronize kardiyak BT taraması ile elde edilen sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (RVEF), akut PTE' de prognoz için güçlü bir belirleyici olarak ortaya çıkmıştır (20).

2.4. Pulmoner Tromboembolide Sağ Kalp Görüntülemesi

Sağ ventrikül disfonksiyonu veya hasarı akut pulmoner embolisi olan hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir ve hemodinamik olarak stabil olan hastaların ölüm riskini değerlendirmesi için uygundur (18, 19). Ancak normotansif PTE olgularında; klinik skorlamada riskin yüksek saptanması, RVD varlığı veya kardiyak belirteçlerin yüksek olması gibi bulguların hiçbirisi tek başına, erken kötü prognoz riskini belirlemede yeterli değildir. Prognostik değerlendirme için görüntüleme ve laboratuvar testleri ile klinik bulguların çeşitli kombinasyonları önerilmiştir (14, 21).

Çok sayıda çalışmada ekokardiyografi veya BT anjiyografide saptanan RVD ile miyokard hasar belirteci olan troponin yüksekliği kombinasyonunun, erken mortaliteyi ve kötü klinik seyri belirlemede, tek başına var olmalarına göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (14, 21).

2.4.1. Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografinin Önemi

BTPA'nın, PTE tanısındaki etkinliğini ispatlanmıştır ve güncel rehberler uygun hastalarda ilk tercih olarak önermektedir. Son yıllarda, tanısal amaçlı BTPA'nın sağ kalp yüklenmesinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılıp kullanılamayacağını araştıran çalışmalar başlamıştır.

BTPA ile kalbin dört odacığının görüntüleri ile RV disfonksiyonunun bir göstergesi olan RV genişlemesini tespit edebilir (2). Akciğer perfüze kan akım ölçümü yapılabilir, Torombüs yükü, dağılımı tespit edilebilir. RV/LV oranını, PTE ile ilişkili mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir ve risk sınıflaması için kullanılabilir (16, 18, 19, 22).

RV/LV oranı ilk olarak 1998 yılında Reid ve Murchison tarafından tanımlanmıştır (21). RV genişlemesinin bir göstergesi olarak kullanılan RV/LV oranı, aksiyel görüntüler kullanılarak interventriküler septuma dik olarak veya yeniden oluşturulmuş 4 odacık görünümüleri kullanılarak veya valvüler düzlemde ölçülebilir (17-19, 21). Birçok çalışmada 0,9 ila 1,5 arasında değişen çeşitli RV/LV çap oranı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (16, 21, 23). Yine PTE ile ilişkili 30 günlük mortalite için %78 ila %97'lik bir duyarlılık ve %38 ila

%59'luk özgüllük bildirilmiştir (16). PTE' ye bağı 30 günlük mortalite için RV/LV oranının negatif prediktif değeri %99, pozitif prediktif değeri %5 bulunmuştur (18).

İnterventriküler septumun (İVS) görüntüleri düzleşmiş ve deviasyon varlığı olarak sınıflandırılmış ve çeşitli çalışmalarda prognostik bir belirteç olarak tutarsız sonuçlar göstermiştir. Bir  alışma İVS'nin sol ventriküle doğru eğilmesi ile mortalite arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (18). Bazı çalışmalarda ise, bu bulgunun varlığının, herhangi bir prognostik yarar ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (21).

Vena Kava İnförior (VKİ)'a triküspid yetersizliğine bağı intravenöz kontrastın reflüsü, özellikle de hepatik venlere reflü olması, PTE'de RV disfonksiyonunun diğer bir BT bulgusudur (21). VKİ reflüsünü derecelendirmek için 6-noktalı bir görsel ölçek kullanarak, Aviram ve arkadaşları pozitif PTE'li hastalarda daha şiddetli reflünün azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (24).

Süperior vena kava (SVK), azigos ven ve pulmoner arter (PA)  apları ve PA'nın çıkan aorta olan oranı gibi, RV disfonksiyonunu gösterebilen ölçümler ve pulmoner enfarktüs de PTE'de prognostik belirteç olarak araştırılmıştır (21). Bir çalışmada, pulmoner infarktın, yoğun bakımda kalış süresiyle pozitif ilişkili olduğu, ancak mortalite ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (25).

Pulmoner arter trombüsünün derecesinin ve şiddetinin semikantitatif değerlendirilmesini yapan pulmoner vasküler obstrüksiyon indeksinin (POİ) PTE'deki prognostik değeri araştırılmıştır. % 40'lık bir tıkanıklık noktasında, Van der Meer ve ark. antikoagülasyona rağmen PTE'ye özgü 3 aylık mortalitede 11,2 kat artış bildirmişlerdir (21). Van der Bijl ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise POİ'nin prognostik değerlendirmede sensitivitesi %50 bulunmuştur (20).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine, Ocak 2012 – Aralık 2017 tarihleri arasında akut tromboemboli kliniği ile başvurmuş ve BTPA ile PTE tanısı konulmuş 206 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 24.04.2017 tarihli 08-431-17 Karar nolu Etik Kurul onayı alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Retrospektif olan bu çalışma kapsamında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Ocak 2012 – Aralık 2017 tarihleri arasında akut PTE tanısı konulmuş toplam 416 hastanın elektronik dosyaları değerlendirildi. Dış merkezde tanı alan ve ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ile tanı konulan hastalar dışlandı. Toraks BT ile tanı konulan hastalar ile BTPA çekim fazı uygunsuzluğu ve hareket artefaktı olan hastalar; kalp odacıklarının ölçümleri, VKİ reflü, IVS morfolojisi değerlendirilmesi yapılamayacağı için dışlandı. BTPA ile tanı konulmuş ve radyolojik değerlendirilmesi yapılmış toplam 206 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların akut PTE tanısı konulduktan sonraki hastane içi mortalitesi değerlendirildi.

3.2. Hastaların Değerlendirilmesi

3.2.1. Hastaların Klinik Değerlendirmesi

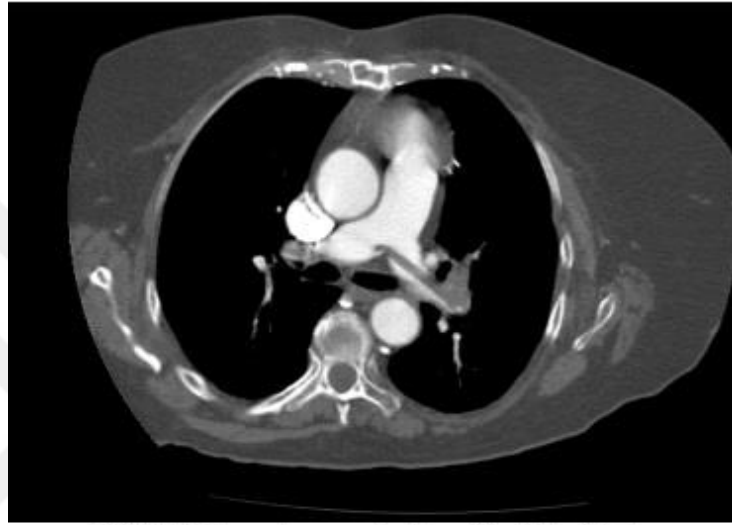
Çalışmaya alınan tüm hastaların hikayeleri; acil servis notları, epikriz ve klinik izlemleri elektronik dosya sisteminden (Avicenna) tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, kanser, kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı ve diyabet, hipertansiyon, serobrovasküler hastalıklar gibi ek hastalık varlığı, arter kan gazı, Troponin, D-dimer, BNP değerleri, hastanede yatış süreleri, hastane içi mortalite varlığı, verilen tedaviler kaydedilmiştir. Troponin değeri > 0,05 ng/mL olması troponin yüksekliği, BNP >150 pg/mL olması BNP yüksekliği olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar, “2014 The European Society of Cardiology (ESC) Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism” risk sınıflamasına göre düşük, orta ve yüksek risk grupları olarak ayrılmıştır (2).

3.2.2. Radyolojik Değerlendirmeler

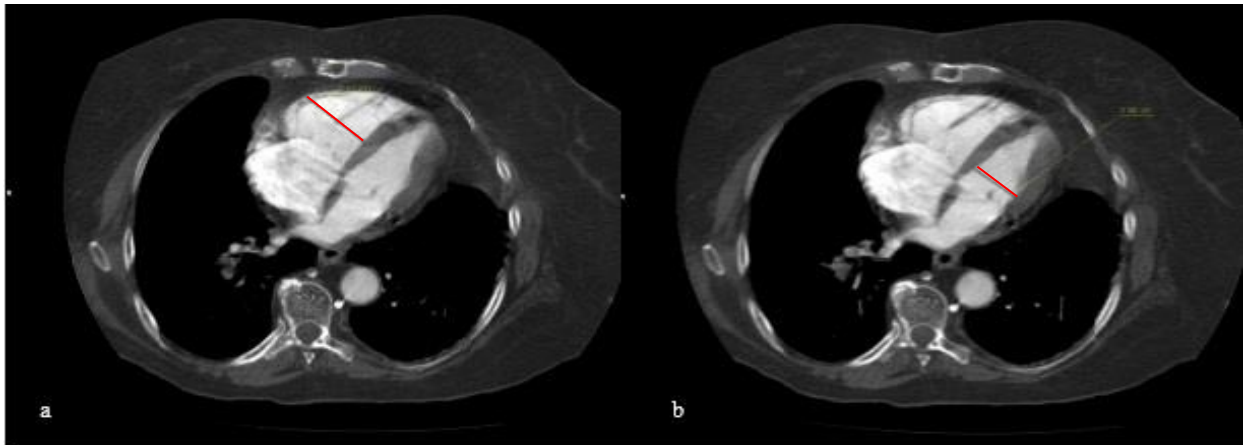
Akut PTE tanısı konulan 206 hastanın BTPA değerlendirmesi, her biri dört yıldan uzun süre deneyime sahip iki radyolog tarafından yapılmıştır (M.K. ve A.G.Ç).

Trombüs lokalizasyonu; ana pulmoner arter, sağ pulmoner arter, sol pulmoner arter, sağ pulmoner arter segmet ve subsegmet dalları ve sol pulmoner arter segmet ve subsegmet dalları olarak kaydedilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Sol ana pulmoner arterde trombüs görülmektedir.

RV ve LV ölçümleri, aksiyal BT görüntülerinden ventriküler endokardium ve interventriküler septum arasındaki maksimal uzunluk belirlenerek ölçülmüştür. Sağ ventrikül/sol ventrikül (RV/LV) oranı ≥ 1 ölçülmesi RV disfonksiyonu olarak kabul edildi (Şekil 3.2). Sağ atrium ve sol atrium boyutları, aort kökü hizasında interatrial septum ve lateral atrial duvar arasındaki en geniş mesafe ölçülerek hesaplanmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.2 Sağ ventrikül (RV) (a) ve sol ventrikül (LV) (b) ölçümleri, aksiyal BT görüntülerinden ventriküler endokardium ve interventriküler septum arasındaki maksimal uzunluk belirlenerek ölçülmüştür.



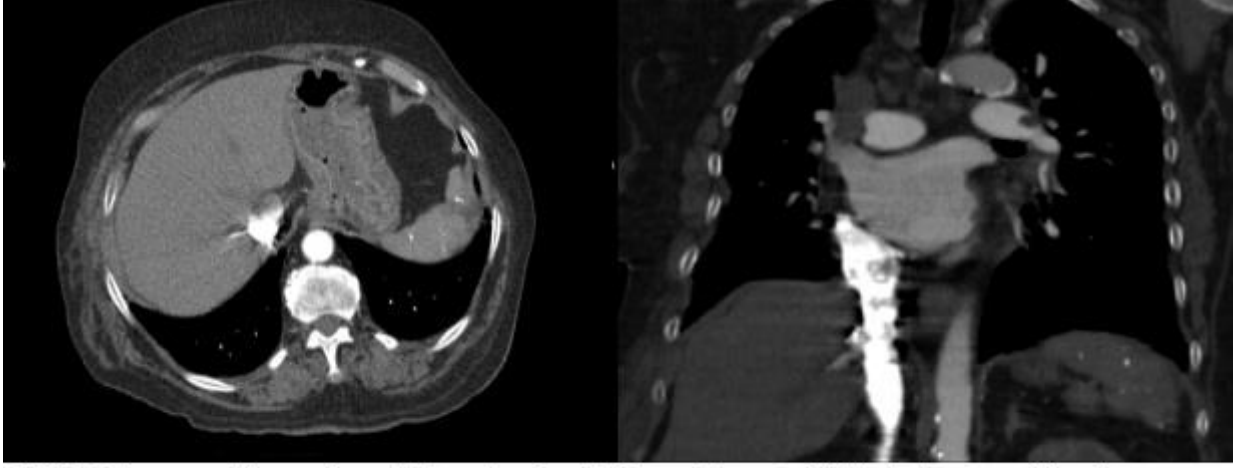
Şekil 3.3 Sağ atrium ve sol atrium boyutları, aort kökü hizasında interatrial septum ve lateral atrial duvar arasındaki en geniş mesafe ölçülerek hesaplanmıştır.

Pulmoner arter çapı (PA) ve asendan aorta çapı (Ao), aksiyal görüntüde ana pulmoner trunkusun sağ pulmoner arter ile devamlılık gösterdiği düzeyde hesaplandı. PA/Ao oranı hesaplanmıştır (Şekil 3.4). IVS morfolojisi; normal (Sağ ventriküle doğru konveks), düzleşmiş veya eğilmiş (sol ventriküle doğru konveks) olarak tanımlanmıştır.

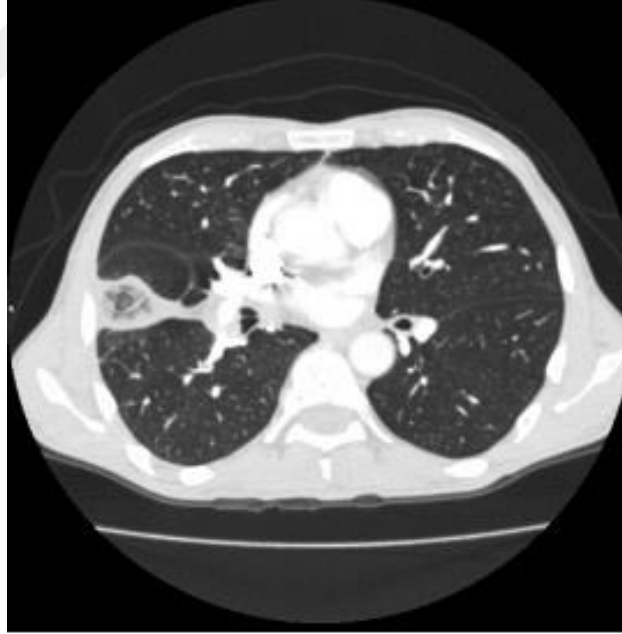


Şekil 3.4 Pulmoner arter çapı (PA) ve asendan aorta çapı (Ao), aksiyal görüntüde ana pulmoner trunkusun sağ pulmoner arter ile devamlılık gösterdiği düzeyde hesaplandı. PA/Ao oranı hesaplanmıştır.

Kontrast madde vena kava inferiorun intrahepatik bölümünde tespit edildiğinde, kontrast madde reflüsü mevcut olarak kaydedildi. (Şekil 3.5). Santral parlaklık gösteren periferik kama şekilli konsolidasyon varlığında, pulmoner enfarkt mevcut olarak belirlendi (Şekil 3.6).



Şekil 3.5 Kontrast madde vena kava inferiorun intrahepatik bölümünde tespit edildiğinde, kontrast madde reflüsü mevcut olarak kaydedildi.



Şekil 3.6 Santral parlaklık gösteren periferik kama şekilli konsolidasyon varlığında, pulmoner enfarkt mevcut olarak belirlendi.

3.3. Transtorasik Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan olguların PTE tanısı konulduktan sonra yapılan EKO bulguları kaydedildi. Sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta ve ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombus, sistolik pulmoner arter basıncı, patent foramen ovale varlığı kaydedilmiştir. EKO’da sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül hipokinezi, sistolik pulmoner arter basıncı >30 mmHg bulunması veya bunlardan herhangi birinin varlığı, sağ ventrikül disfonksiyonu olarak kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 18 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için medyan (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği “t Testi” ile ortanca değerler yönünden farkın önemi “Mann Whitney U Testi” ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler “Pearson Ki- Kare testi” veya “Fisher Exact Testi” ile değerlendirilmiştir.

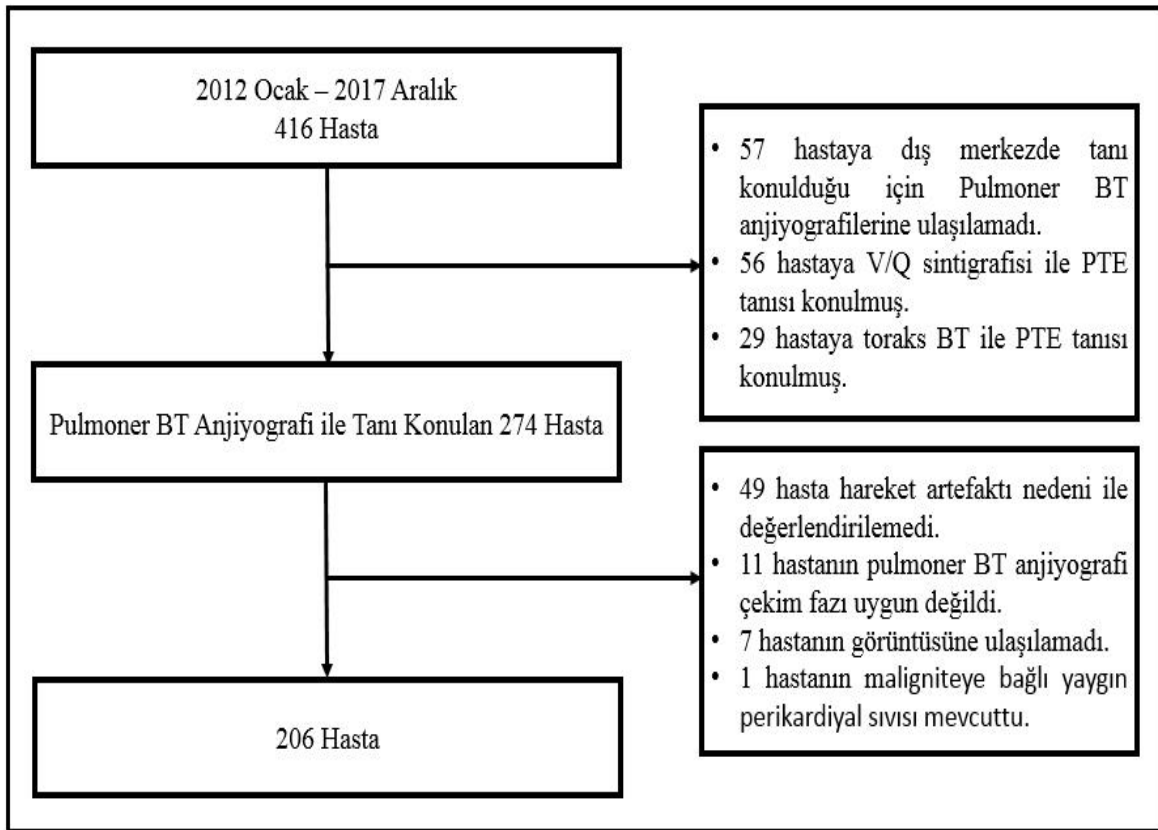
Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olduğunda “Pearson Korelasyon Testi” ile normal dağılım olmadığında “Spearman Korelasyon Testi” ile değerlendirilmiştir.

“p” değeri 0,05’ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Retrospektif olan bu çalışma kapsamında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine, Ocak 2012 – Aralık 2017 tarihleri arasında akut pulmoner tromboemboli kliniği ile başvurmuş toplam 416 hasta değerlendirildi. Dış merkezde tanı konulan ve BTPA'ya ulaşamayan 57 hasta, ventilasyon - perfüzyon sintigrafisi ile tanı alan 56 hasta, toraks BT ile tanı konulan 29 hasta dışlanmıştır. BTPA ile PTE tanısı konulan 274 hastadan 49 hasta hareket artefaktı, 11 hasta çekim fazı uygunsuzluğu nedeni ile radyolojik ölçümleri yapılamadığı için dışlandı. 7 hastanın sistemdeki resim arşivleme ve iletim sistemi (PACs) görüntüsüne ulaşamadı. Maligniteye bağlı yaygın perikardiyal sıvısı mevcut olan 1 hasta ise radyolojik ölçümler gerçeği yansıtmayacağı için dışlandı. BTPA ile tanı konulmuş ve radyolojik değerlendirilmesi yapılmış toplam 206 PTE hastası değerlendirmeye alındı. (Şekil 4.1)

Şekil 4.1: Çalışmaya Alınan Hastaların Seçimi



Radyolojik ölçümleri yapılan 206 hastanın 108'i (%52,4) kadın, 98'i (%47,6) erkekti. Yaş ortalaması 63,3 ($\pm 16,27$) idi, kadınlarda ortalama yaş 65 $\pm 16,50$, erkeklerde 60 $\pm 15,63$ idi. Kadınların yaşı erkeklere göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,019$). 164 hastada en az bir ek hastalık bulunmaktaydı. 58 hastada (%28,2) kanser öyküsü, 15 hastada (%7,3) kalp yetmezliği, 27 hasta (%13,7) kronik akciğer hastalığı, 123 hastada (%57,7) diyabet, hipertansiyon, serobrovasküler hastalık vb. bir hastalık bulunmaktaydı. Charlson komorbidite indeksi (CKİ) 2 (min–maks:0–13) idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 4.1**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	n=206	%
Cinsiyet		
Kadın	108	52,4
Erkek	98	47,6
Yaş (mean$\pm$SD)	63,3 $\pm$ 16,27	
Kadın	65 $\pm$ 16,50	
Erkek	60 $\pm$ 15,63	
Kanser Öyküsü	58	28,2
Kalp Yetmezliği	15	7,3
Kronik Akciğer Hastalığı	27	13,7
Diğer Ek Hastalıklar	123	57,7
CKİ (medyan, min - maks)	2 (0-13)	

Diğer Ek Hastalıklar: Diyabet, hipertansiyon, serobrovasküler hastalık vb.,
CKİ: Charlson Komorbite İndeksi

Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri **Tablo 4.2'**de gösterilmektedir. Hemoglobin 12,35 mg/dL (min-maks:6,5–12,5), lökosit $9.66 \times 10^9/L$ (min-maks:1,1- 26,1), trombosit $226 \times 10^9/L$ (min-maks:7-721), kreatinin 0,8 mg/dL (min- maks:0,03-5,6), BUN 16 mg/dL (min-maks:4-75), laktat dehidrogenaz (LDH) 274,5 U/L (min-maks: 28-1863) saptandı.

Tablo 4.2: Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri

	n	medyan	min	maks
Lökosit $10^9/L$	204	9,66	1,1	26,1
Trombosit $10^9/L$	204	226	7	721
Hemoglobin g/dL	204	12,35	6,5	12,5
Nötrofil $10^9/L$	202	6.81	0,44	23,9
Lenfosit $10^9/L$	204	1,5	0,02	7.2
MCV fL	202	87,55	54,2	113,8
RDW %	202	14,95	11,6	218
MPV fL	189	8,7	6,1	13,6
Total Protein g/L	168	6,6	2,7	66
Albümin g/L	176	3,445	1,4	316
LDH U/L	186	274,5	28	1863
ALP U/L	177	80	6,8	1098
GGT U/L	181	31	6	1287
AST U/L	188	27	10	651
ALT U/L	190	22	4	801
BUN mg/dL	199	16	4	75
Kreatinin mg/dL	201	0.8	0,03	5,6
Na mmol/L	196	139	127	160
K mmol/L	193	4.2	2,11	6,7
Mg mg/dL	172	1,965	0,59	188
Ürik asit mg/dL	151	5,1	0	11
D-Dimer ng/mL	206	2075	255	29435
Troponin ng/mL	166	0,03	0	22,3
BNP pg/mL	57	117	6,9	10000
Troponin Yüksekliği				
Var (n, %)	58 (34,9)		-	
Yok (n, %)	108 (65,1)		-	
BNP Yüksekliği				
Var (n, %)	27 (47,4)		-	
Yok (n, %)	30 (52,6)		-	

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, RDW: Eritrosit Dağılım Değişikliği, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, LDH: Laktat Dehidrogenaz, ALP: Alkalen Fosfataz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, BUN: Kan Üre Azotu, Na: Sodyum, K: Potasyum, Mg: Magnezyum, BNP: Brain Natriüretik Peptit

D-dimer 2075 ng/mL (min-maks:255- 29435), troponin 0,03 ng/mL (min-maks: 0 – 22,3), BNP 117 pg/mL (min-maks: 6,9-10000) saptandı. Troponin değeri ölçülen 166 hastanın % 34,9’unda (n=54) troponin yüksekliği saptandı (>0,06 ng/mL). BNP değeri ölçülen 57 hastanın %47,4’ünde (n=27) BNP yüksekliği saptandı (>150 pg/mL).

144 hastaya (%68,9) EKO yapılmıştır. EKO yapılan hastaların %31,9’unda (n=46) RV dilatasyonu, %9,7’sinde (n=14) RV hipokinezi, %1,4’ünde (n=2) septum deviasyonu, %2,1’inde (n=3) sağ odacıkta trombus, %4,9’unda (n=7) patent foramen ovale görüldü. Sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) medyan değeri 42,5 (min-max:20-90), sPAB yüksekliği (sPAB>30 mmHg) olan hasta sayısı 121 (%91,7) bulundu. RV dilatasyonu, RV hipokinezi, sPAB>30 mmHg saptanan hastalar RV disfonksiyonu var olarak değerlendirildi. Buna göre EKO yapılan 121 hastada (%84,1) RV disfonksiyonu varken, 23 hastada (%15,9) saptanmadı. 43 hastada (%20,9) patolojik EKO bulgusu görülmeydi. Hastaların %54,2’sinde (n=78) sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül yetmezliği, minimal perikardiyal sıvı gibi diğer patolojik bulgulara rastlandı. EKO bulguları **Tablo 4.3**’te verilmiştir.

Tablo 4.3: EKO Bulguları

	n (%)	
	Var	Yok
EKO	144 (68,9)	62 (31,1)
RV Dilatasyonu	46 (31,9)	98 (68,1)
RV Hipokinezi	14 (9,7)	130 (90,3)
Septum Deviasyonu	2 (1,4)	142 (98,6)
Sağ Ventrikülde Trombus	3 (2,1)	141 (97,6)
PFO	7 (4,9)	137 (95,1)
sPAB (medyan, min-maks)	42.5 (20-90)	
sPAB Yüksekliği (>30 mmHg)	121 (91,7)	11 (8,3)
RV Disfonksiyonu	121 (69,4)	23 (11,2)

RV: Sağ Ventrikül, PFO: Patent Foramen Ovale, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

BTPA bulguları incelendiğinde 14 hastada (%6,8) ana pulmoner arterde, 60 hastada (%29,1) sağ pulmoner arterde, 48 hasta (%23,3) sol pulmoner arterde emboli görüldü. İnterventriküler septum morfolojisi 88 hasta (%42,7) normal, 26 hasta (%12,6) eğilmiş, 92 hasta (%44,7) düzleşmiş görüldü. Hastaların % 42,7'inde (n=88) pulmoner enfarkt izlendi. VKİ kontrast reflü hastaların %59,7'sinde (n=123) görüldü. RV/LV oranı medyan 1.07 (0,5–3), PA/Ao oranı medyan 0.84 (0,5–1,8) görülmüştür. 121 hastada (%58,7) RV/LV $\geq$ 1 bulundu. 51 hastada (%26,8) PA/Ao $\geq$ 1 görüldü. BTPA bulguları **Tablo 4.4**'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4: BTPA Bulguları

	n (%)
Emboli Lokalizasyonu	
Ana PA	14 (6,8)
Sağ PA	60 (29,1)
Sol PA	48 (23,3)
Sağ Lober Arter	88 (42,7)
Sol Lober Arter	94 (45,6)
Sağ Segment Arter	190 (92,2)
Sol Segment Arter	153 (74,3)
İnterventriküler Septum Morfolojisi	
Normal	88 (42,7)
Eğilmiş	26 (12,6)
Düzleşmiş	92 (44,7)
Pulmoner Enfarkt	
Var	88 (42,7)
Yok	118 (57,3)
VKİ Kontrast Reflü	
Var	123 (59,7)
Yok	83 (40,3)
RV/LV Oranı (medyan, min-maks)	1.07 (0,5-3)
<1	85 (41,3)
$\geq$ 1	121 (58,7)
PA/Ao Oranı (medyan, min-maks)	0.84 (0,5-1,8)
<1	155 (75,2)
$\geq$ 1	51 (26,8)

PA: Pulmoner Arter, VKİ: Vena Kava İnfierior, RV: Sağ Ventrikül, LV: Sol Ventrikül, Ao: Aort

Hastaların ESC akut PTE'li hastalarda erken mortalite risk sınıflaması yapıldığında %14,9' i (n=30) düşük riskli, %58,7' i (n=118) orta-düşük riskli, %21,9' u (n=44) orta-yüksek riskli, % 4,5'i (n=9) yüksek riskli grupta yer alıyordu. Hastaların PTE tanısı aldıktan sonra verilen tedavilere bakıldığında %1,9'una (n=4) trombolitik tedavi, %9,7'sine (n=20) unfraksiyone heparin (UFH), %47,1'ine (n=97) düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi verilmiştir. Hastaların %41,3'üne (n=85) DMAH ile birlikte vitamin K antagonisti tedavisi verildiği görüldü. Yüksek riskli grupta olan 5 hastaya kontrendikasyon varlığı sebebi ile trombolitik tedavi verilmemişti. Bir hastaya ultrasonik katater ile trombolitik (EKOS) tedavi verilmiştir. Hasta işlem komplikasyonu nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Hastaların % 13,6'sı (n=28) ayaktan tedavi edilirken, %86,4'ü hastanede yatarak tedavi edilmiştir. Hastanede yatış süresi medyan değeri 12 gün (min-maks: 2 - 71) bulundu. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5: Tedavi, Risk Sınıflaması, Mortalite Verileri

	n	%
Trombolitik	4	1,9
UFH	20	9,7
DMAH	97	47,1
Vitamin K Antagonisti	85	41,3
ESC Risk Sınıflaması		
Düşük Risk	30	14,9
Orta Düşük Risk	118	58,7
Orta Yüksek Risk	44	21,9
Yüksek Risk	9	4,5
Ayaktan Tedavi	28	13,6
Yatarak Tedavi	178	86,4
Yatış Süresi (medyan, min-maks)	12 (2-71)	
Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm	26	12,6
PTE Nedeni İle Ölüm	5	19,2
Diğer Nedenle Ölüm	21	80,8

UFH: Unfraksiyone Heparin, DMAH: Düşük molekül Ağırlıklı Heparin,
ESC: The European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği), PTE: Pulmoner Tromboemboli

Tüm nedenlere bağı mortalite 26 hastada (%12,6) görüldü. Bu hastaların 5 tanesinde (%19,2) PTE'ye bağı, 21 tanesinde (%80,8) PTE dışı nedenlerle mortalite görüldü. Tüm nedenlere bağı mortalite görülen ve sağı kalım sağılanan hastaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 4.6**'da verilmiştir. Kadınların %11,1'inde (n=12), erkeklerin %14,3'ünde (n=14) tüm nedenlere bağı mortalite görüldü (p:0,493). Mortalite görülen hastaların yaş ortalaması 72,15±11 iken sağı kalım sağılanan hastalarda 62,2±16,47 idi ve mortalite görülen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik vardı (**p: 0,003**). Komorbiditesi olan 164 hastanın %15,2'sinde (n=25) tüm nedenlere bağı mortalite görüldü. Mortalite görülen hastalarda sağı kalım sağılanan hastalara göre daha fazla ek hastalık olduğı saptandı (**p:0,025**). CKI tüm nedenlere bağı mortalite görülen hastalarda 4 (min-maks: 2-9), sağı kalım sağılanan olgularda 2 (min-maks:1-9) bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p:0,042**). D-dimer tüm nedenlere bağı mortalite görülen hastalarda 5956 ng/mL (min-maks:4530-14589), sağı kalım sağılanan hastalarda 2818 (min-maks:622-29435) görüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p:0,003**). Troponin tüm nedenlere bağı mortalite görülen hastalarda 0,65 ng/mL (min-maks:0,02-22,23), sağı kalım sağılanan hastalarda 0,006 (min-maks:0,01-2,16) saptandı, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p<0,001**). Troponin yüksekliğı olan hastaların %22,4'ünde (n=13), troponin yüksekliğı olmayan 10 hastada (%9,3) tüm nedenlere bağı mortalite görüldü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p:0,019**). Tüm nedenlere bağı mortalite olan hastalarda BNP medyan değeri 354 pg/mL (min-maks: 6,9-758), sağı kalım sağılanan hastalarda 182 (10-10000) görülmüştür (p:0,563). BNP yüksekliğı olan 27 hastanın 4'ünde (%14,8) tüm nedenlere bağı mortalite varken 23'ünde (%85,2) mortalite görülmemiştir. BNP yüksekliğı ve BNP değeri mortalite görülen hastalar ile sağı kalım sağılanan hastalar arasında fark görülmedi (p:0,563 ve p:0,179).

Tablo 4.6: Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Görülen ve Görülmeyen Hastaların Demografik Ve Klinik Özellikleri

		Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm		<i>p</i>
		Var (n, %)	Yok (n, %)	
Cinsiyet				
	Kadın	12 (11,1)	96 (8,9)	0,493
	Erkek	14 (14,3)	84 (85,7)	
Yaş (mean±SD)		72,15±11,7	62,2±16,47	0,003
Komorbidite				
	Var	25 (15,2)	139 (84,8)	0,025
	Yok	1 (2,4)	41 (97,6)	
CKİ (medyan, min-maks)		4 (2-9)	2 (1-9)	0,042
D-Dimer ng/mL (medyan, min-maks)		5956 (4530-14589)	2818 (622-29435)	0,003
Troponin ng/mL (medyan, min-maks)		0,65 (0,02-22,23)	0,06 (0,01-2,16)	<0,001
Troponin Yüksekliği				
	Var	13 (22,4)	45 (77,6)	0,019
	Yok	10 (9,3)	98 (90,7)	
BNP pg/mL (medyan, min-maks)		354 (6,9-758)	182 (10-10000)	0,563
BNP Yüksekliği				
	Var	4 (14,8)	23 (85,2)	0,179
	Yok	1 (3,3)	29 (96,7)	

CKİ: Charlson Komorbidite İndeksi, BNP: Brain Natriüretik Peptid

Akut PTE'li hastalarda ESC erken mortalite riskine göre sınıflandırıldığında düşük riskli grupta tüm nedenlere bağlı mortalite görülmedi. Orta-düşük riskli grupta %9,3 (n=11), orta-yüksek riskli grupta %27,3 (n=12), yüksek riskli grupta %22,2 (n=2) hastada tüm nedenlere bağlı mortalite görüldü. Mortalite görülen hastalardan bir tanesinin EKO ve kardiyak bulguları olmadığı için risk sınıflaması yapılamadı. ESC risk sınıflaması ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında anlamlı ilişki görüldü (**p:0,001**). Alt grup analizi yapıldığında düşük riskli grupta mortalite anlamlı derecede düşüktü ve istatistiksel fark buradan kaynaklanmakta idi. PTE nedeni ile ölen hastaların bir tanesi orta-düşük riskli, 3 tanesi orta-

yüksek riskli, 1 tanesi yüksek riskli idi. PTE nedeni ile ölen hastaların bir tanesine EKOS yapılmış ve işlem komplikasyonu nedeni ile hayatını kaybettiği saptandı. Tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hastaların ESC risk sınıflaması **Tablo 4.7**'de verilmiştir.

Tablo 4.7: Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Görülen Hastaların ESC Risk Sınıflaması

ESC Risk Sınıflaması	Var (n, %)	Yok (n, %)	<i>p</i>
Düşük	0 (0)	30 (100)	0,001
Orta Düşük	11 (9,3)	106 (90,7)	
Orta Yüksek	12 (27,3)	32 (72,7)	
Yüksek	2 (22,2)	8 (77,8)	

EKO ile değerlendirmede RVD olan 121 hastanın %12,4'ünde (n=15), RVD olmayan hastaların % 4,3'ünde tüm nedenlere bağlı mortalite görüldü ($p:0.260$). sPAB tüm nedenlere bağlı mortalite olan hastalarda 52,5 mmHg (min-maks:30-80), mortalite olmayan hastalarda 45mmHg (min-maks:20-80) bulundu. Tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hastalarda sPAB daha yüksek bulundu (**$p:0,001$**). sPAB>30 mmHg olan 121 hastanın sadece 15'inde (%12,4) tüm nedenlere bağlı mortalite görüldü ve 106 (%87,6) hasta mortalite görülmedi ($p:0,215$). sPAB yüksekliği olmayan hiçbir hastada tüm nedenlere bağlı mortalite görülmedi. RV dilatasyonu olan hastaların %19,6'sında (n=9), olmayan hastaların %7,1'inde (n=7) tüm nedenlere bağlı mortalite görüldü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (**$p:0,027$**). RV hipokinezisi olan hastaların %28,6'sında (n=4), RV hipokinezisi olmayan hastaların %9,2'sinde (n=12) tüm nedenlere bağlı mortalite görüldü. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakındı ($p:0,052$). Tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hastaların EKO bulguları **Tablo 4.8**'de verilmiştir.

Tablo 4.8: Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Görülen Hastaların EKO Bulguları

	Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm		<i>p</i>
	Var	Yok	
sPAB (medyan, min-maks)	52.5 (30-80)	45 (20-80)	0,001
PAB Yüksekliği (n%)			
Var	15 (12,4)	106 (87,6)	0,215
Yok	0 (0)	11 (100)	
RV Dilatasyonu (n,%)			
Var	9 (19,6)	37 (80,4)	0,027
Yok	7 (7,1)	91 (92,9)	
RV Hipokinezi (n,%)			
Var	4 (28,6)	10 (71,4)	0,052
Yok	12 (9,2)	118 (90,8)	
RVD (n,%)			
Var	15 (12,4)	106 (87,6)	0,260
Yok	1 (4,3)	22 (95,7)	

sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, RV: Sağ Ventrikül, RVD: Sağ Ventrikül Disfonksiyonu

RA boyutu mortalite görülen hastalarda 33,5 mm (min-maks:25-41) görüldü, mortalite görülmeyen hastalarda 32 mm (min-maks:20-41) idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (***p*:0,002**). LA boyutu mortalite olan hastalarda 38 mm (min-maks:23-44), mortalite görülmeyen hastalarda 30 mm (min-maks:17-58) idi (*p*:0,125), RV boyutu mortalite olan hastalarda 41 mm (min-maks:28-47) iken mortalite olmayan hastalarda 46 mm (min-maks:25-58) idi (*p*:0,083). LV boyutu mortalite olan hastalarda 42 mm (min-maks:30-47), mortalite olmayan hastalarda 34 mm (min-maks:21-50) görüldü (*p*:0,187). Pulmoner arter çapı mortalite olan hastalarda 30,5 mm (min- maks:22-42), mortalite olmayan hastalarda 27 mm (min-maks:19-55) ölçülmüştür ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (***p*:0,003**). Aort boyutu mortalite olan hastalarda 35 mm (min-maks:26-44), mortalite olmayan hastalarda 33 mm (min-maks:20-52) bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (***p*:0,006**).

RV/LV oranı ≥ 1 olan hastaların %12,4'ünde (n=15) mortalite görülürken, 106 hastada (%87,6) mortalite görülmeydi. RV/LV oranı < 1 olan 11 hastada (%12,9) mortalite görüldü. RV/LV oranı ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında ilişki bulunmadı (*p*=0,908). PA/Ao oranı > 1 olan hastaların %17,6'sında (n= 9), PA/Ao < 1 olan hastaların %11'inde (n=17) tüm

nedenlere bağı mortalite görüldü ($p: 0,213$). VKİ kontrast reflüsü olan hastaların %18,7'sinde ($n=23$) , VKİ kontrast reflü olmayan hastaların %3,6'sında ($n=3$) mortalite görüldü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: 0,001$). Tüm nedenlere bağı mortalite görülen hastaların BTPA bulguları **Tablo 4.9**'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Tüm Nedenlere Bağı Mortalite Görülen Hastaların BTPA Bulguları

	Tüm Nedenlere Bağı Ölüm		<i>p</i>
	Var	Yok	
RA Boyutu mm (medyan, min-maks)	33.5 (25-41)	32 (20-41)	0,002
LA Boyutu mm (medyan, min-maks)	38 (23-44)	30 (17-58)	0,125
RV Boyutu mm (medyan, min-maks)	41 (28-47)	46 (25-58)	0,083
LV Boyutu mm (medyan, min-maks)	42 (30-47)	34 (21-50)	0,187
PA Boyutu mm (medyan, min-maks)	30.5 (22-42)	27 (19-55)	0,003
Ao Boyutu mm (medyan, min-maks)	35 (26-44)	33 (20-52)	0,006
RV/LV (n,%)			
≥1	15 (12,4)	106 (87,6)	0,908
<1	11 (12,9)	74 (87,1)	
PA/Ao (n,%)			
≥1	9 (17,6)	42 (82,4)	0,213
<1	17 (11)	138 (89)	
VKİ Reflü (n,%)			
Var	23 (18,7)	100 (81,3)	0,001
Yok	3 (3,6)	80 (96,4)	

RA: Sağ Atrium, LA: Sol Atrium, RV: Sağ Ventrikül, LV: Sol Ventrikül, Pa: Pulmoner Arter, Ao: Aort, VKİ: Vera Kava Inferior

PTE ilişkili mortalite görülen hastaların özellikleri **Tablo 4.10**'da verilmiştir. PTE'ye bağlı mortalite görülen 3 hastada EKO' da RVD görülmüştür. Tüm hastalarda BTPA'da RV/LV oranı ≥ 1 ve VKİ reflüsü görüldü. Bu hastaların bir tanesi orta-düşük riskli grupta, 3 tanesi orta-yüksek riskli grupta, 1 tanesi yüksek riskli grupta yer alıyordu.

Tablo 4.10: PTE'ye Bağlı Mortalite Görülen Hastaların Demografik, EKO, BTPA ve Risk Sınıflaması

No	Yaş	Cins	EKO RVD	RV/LV	VKİ Reflü	ESC Risk
1	71	E	+	≥ 1	+	Yüksek
2	78	E	+	≥ 1	+	Orta-yüksek
3	77	E	Y	≥ 1	+	Orta-yüksek
4	80	K	+	≥ 1	+	Orta-yüksek
5	84	K	Y	≥ 1	+	Orta-düşük

EKO: Elektrokardiyografi, BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi, E: Erkek, K: Kadın, RVD: Sağ Ventrikül Disfonksiyonu, RV: Sağ Ventrikül, LV: Sol Ventrikül, VKİ: Vena Kava Inferior, ESC: The European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği) Y: Yapılmamış

EKO' da RV dilatasyonu, RV hipokinezi, sPAB >30 mmHg bulgularından biri veya birkaçının bulunması RVD olarak kabul edildi. RVD görülen hastaların demografik, klinik özellikleri ve mortalite risk sınıflaması **Tablo 4.11**'de verilmiştir. RVD olan hastaların %79'u (n=51) erkek, %87,5'i (n=70) kadın hasta idi (p:0,204). Hastaların yaş ortalaması RVD olanlarda $65,08 \pm 15,61$, RVD olmayanlarda $50,13 \pm 15,23$ bulundu. Ortalama yaş RVD olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (**p<0,001**). Komorbidite varlığı olan hastaların %85,7'sinde (n=102) RVD vardı, %14,3'ünde RVD görülmedi. Komorbidite olmayanların %76'sında (n=19) RVD saptandı. EKO'da RVD olan hastalar ile RVD olmayan hastalar komorbidite varlığı açısından farklı değildi (p:0,237). CKİ; RVD olanlarda 2 (min-maks:1-9), RVD olmayanlara 1 (min-maks:1-2) bulundu. RVD olan olgularda CKİ daha yüksekti (**p:0,039**). RVD olanlarda D-dimer 2178 ng/mL (min-maks: 255-29435) idi (**p:0,009**), troponin 0,90 ng/mL (min-maks: 0,10-22,30) (**p:0,002**), BNP pg/mL 198 (min-maks:6,90-10000) (p=0,380) görülmüştür.

Tablo 4.11: RV Disfonksiyonu Görülen Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve ESC Risk Sınıflaması

	RV Disfonksiyonu		<i>p</i>
	Var (n, %)	Yok (n, %)	
Cinsiyet			
Kadın	51 (79,7)	13 (20,3)	0,204
Erkek	70 (87,5)	10 (12,5)	
Yaş (mean±SD)	65,08±15,61	50,13±15,23	<0,001
Komorbidite			
Var	102 (85,7)	17 (14,3)	0,234
Yok	19 (76)	6 (24)	
CKİ (medyan, min-maks)	2 (1-9)	1 (1-2)	0,039
D-Dimer ng/mL (medyan, min-maks)	2178 (255-29435)	1147 (405-5335)	0,009
Troponin ng/mL (medyan, min-maks)	0.90 (0.10-22.30)	0.10 (0-0.60)	0,002
BNP pg/mL (medyan, min-maks)	198 (6,9-10000)	117 (10-347)	0,380
Troponin Yüksekliği			
Var	43 (95,6)	2 (4,4)	0,025
Yok	60 (81,1)	14 (18,9)	
BNP Yüksekliği			
Var	22 (88)	3 (12)	>0,999
Yok	23 (88,5)	3 (11,5)	
PAB mmHg (medyan, min-maks)	47,5 (30-80)	25 (20-25)	<0,001
ESC Risk Sınıflaması			
Düşük	0(0)	11 (100)	<0,001
Orta Düşük	76 (87,4)	11 (12,6)	
Orta Yüksek	37 (97,4)	1 (2,6)	
Yüksek	5 (100)	0 (0)	

CKİ: Charlson Komorbidite İndeksi, BNP: Brain Natriüretik Peptid,
ESC: The European Society of Cardiology (Avrupa Kardioloji Derneği)

Troponin yüksekliği olan 43 hastada (%95,6) RVD tespit edildi (**p:0,025**). BNP yüksekliği olan 22 hastada (%88), BNP yüksekliği olmayan 23 hastada (%88,5) RV disfonksiyonu görüldü ($p:>0,999$). RVD olan hastalarda sPAB medyan değeri 47,5 mmHg (min-maks:30-80) olduğu görüldü (**p<0,001**). ESC akut dönem mortalite riski sınıflamasında orta-düşük riskli grupta %87,4 (n=76), orta-yüksek riskli grupta %97,4 (n=37), yüksek riskli grupta %100 (n=5) RVD saptandı (**p<0,001**). Düşük risk grubundaki hiçbir hastada RVD görülmedi. Alt grup analizinde düşük ve orta-düşük riskli grupta RVD daha az görülmekteydi. İstatiksel fark buradan kaynaklanmakta idi.

EKO'da RV disfonksiyonu olan hastaların BTPA bulguları **Tablo 4.12**'de verilmiştir. RVD görülen hastaların BTPA değerlendirmesinde RA boyutu 33 mm (min-maks:20-41) ($p:0,174$), LA boyutu 32 mm (min-maks:17-58) ($p:0,414$), RV boyutu 45,5 mm (25-58) (**p:0,002**), LV boyutu 35 mm (min-maks:21-50) ($p=0,256$), PA boyutu 28,5 mm (22-37) (**p:0,016**), Ao boyutu 34 mm (min-maks: 20-42) (**p:0,005**) ölçüldü. RV/LV oranı ≥ 1 olan hastaların %68,6'inde (n=83) RVD vardır (**p:0,001**). PA/Ao oranı <1 olan hastaların %83,8'inde (n=88), Pa/Ao ≥ 1 olanların %84,6'sında (n=33) RVD görüldü ($p:0,907$). VKİ reflüsü olan hastaların %88,6'sında (n=78) RVD görülmüştür. VKİ reflüsü olmayanların %76,8'inde (n=43) RVD görülmüştür. Aralarındaki fark istatiksel olarak anlamlı düzeye yakın bulundu ($p:0,058$). EKO da RV dilatasyonu olan hastaların % 84,8'inde (n=39) (**p<0,001**), RV hipokinezisi olan hastaların %92,9'unda (n=13) (**p=0,010**), sPAB ≥ 30 mmHg olan hastaların %64,5'inde (n=78) (**p:0,015**) VKİ reflü görüldü. VKİ reflü olan hastaların sPAB medyan değeri 50 mmHg (min-maks:25-90) (**p<0,001**) bulundu. Pulmoner enfarkt olan hastaların 54'ünde (%81,8) RVD saptandı ($p:0,506$).

Tablo 4.12: EKO’da RV Disfonksiyonu Olan Hastaların BTPA Bulguları

	RV Disfonksiyonu		<i>p</i>
	Var (n, %)	Yok (n, %)	
RA Boyutu mm (medyan, min-maks)	33 (20-41)	27 (22-33)	0,174
LA Boyutu mm (medyan, min-maks)	32 (17-58)	28 (26-29)	0,414
RV Boyutu mm (medyan, min-maks)	45,5 (25-58)	31 (31-46)	0,002
LV Boyutu mm (medyan, min-maks)	35 (21-50)	32 (30-33)	0,256
RV/LV			
<1	38 (31,4)	16 (69,6)	0,001
≥1	83 (68,6)	7 (30,4)	
PA Boyutu mm (medyan, min-maks)	28.5 (22-37)	24 (21-30)	0,016
Ao Boyutu mm (medyan, min-maks)	34 (20-42)	27 (27-31)	0,005
Pa/Ao			
≥1	33 (84,6)	6 (15,4)	0,907
<1	88 (83,8)	17 (16,2)	
VKİ Reflü			
Var	78 (88,6)	10 (11,4)	0,058
Yok	43 (76,8)	13 (23,2)	
Pulmoner Enfarkt			
Var	54 (81,8)	12 (18,2)	0,506
Yok	67 (85,9)	11 (14,1)	

RA: Sağ Atrium, LA: Sol Atrium, RV: Sağ Ventrikül, LV: Sol Ventrikül, PA: Pulmoner Arter, Ao: Aort,
VKİ: Vena Kava İnferior

RV/LV oranı <1 ve ≥ 1 olan hastaların demografik, klinik özellikleri ve mortalite risk sınıflaması **Tablo 4.13**’te verilmiştir. RV/LV oranı <1 olan hastaların yaş ortalaması 60,56±16,63, RV/LV oranı ≥ 1 olan hastaların yaş ortalaması 65,21±15,81 idi ve istatistiksel olarak anlamı fark saptandı (***p*:0,043**). Erkek hastaların %54,1’inde (n=53), kadın hastaların %63’ünde (n=68) RV/LV ≥ 1 görüldü (*p*:0,196). Komorbiditesi olan hastaların %60,4’ünde (n=99), olmayanların ise %52,4’ünde (n=22) RV/LV oranı ≥ 1 idi (*p*:0,348). CKİ ile RV/LV

oranı ≥ 1 olan hastalarda medyan değeri 2 (min-maks:1-9), RV/LV <1 olanlarda 2 (min-maks:1-9) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p:0,838$). RV/LV oranı ≥ 1 olan hastalarda D-dimer 2913,5 ng/mL (min-maks:622-29435) ($p:0,004$), Troponin 0,950 ng/mL (min-maks:0,01-2,16) ($p:0,004$), BNP 354 pg/mL (min-maks:10-10000) ($p:0,056$) saptandı. Troponin yüksekliği olan hastaların %72,4'ünde ($n=42$) RV/LV oranı ≥ 1 'dir ($p:0,007$). BNP yüksekliği olan hastaların %77,8'inde ($n=24$), BNP yüksekliği olmayan hastaların %63,3'sinde ($n=19$) RV/LV oranı ≥ 1 saptandı ($p:0,235$).

Tablo 4.13: RV/LV Oranı <1 ve ≥ 1 Olan Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Mortalite Risk Sınıflaması

		RV/LV		p
		<1 (n, %)	≥ 1 (n, %)	
Cinsiyet	Kadın	40 (37)	68 (63)	0,196
	Erkek	45 (45,9)	53 (54,1)	
Yaş (mean$\pm$SD)		60,56 $\pm$ 16,63	65,21 $\pm$ 15,81	0,043
Komorbidite	Var	65 (39,6)	99 (60,4)	0,348
	Yok	20 (47,6)	22 (52,4)	
CKİ (medyan, min-maks)		2 (1-9)	2 (1-9)	0,838
D-Dimer ng/mL (medyan, min-maks)		2422 (1268-14586)	2913.5 (622-29435)	0,004
Troponin ng/mL (medyan, min-maks)		0,20 (0,01-0,30)	0,950 (0,01-2,16)	0,004
BNP pg/mL (medyan, min-maks)		110 (6,9-780)	354 (10-10000)	0,056
Troponin Yüksekliği	Var	16 (27,6)	42 (72,4)	0,007
	Yok	53 (49,1)	55 (50,9)	
BNP Yüksekliği	Var	6 (22,1)	21 (77,8)	0,235
	Yok	11 (36,7)	19 (63,3)	
ESC Risk Sınıflaması				
	Düşük	22 (73,3)	8 (26,7)	<0,001
	Orta Düşük	56 (47,5)	62 (52,5)	
	Orta Yüksek	5 (11,4)	39 (88,6)	
	Yüksek	1 (11,1)	8 (88,9)	

CKİ: Charlson Komorbidite İndeksi, BNP: Brain Natriüretik Peptid, ESC: The European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)

ESC erken dönem mortalite risk sınıflamasında düşük riskli grupta 8 kişinin (%26,7), orta-düşük riskli grupta 62 kişinin (%52,5), orta-yüksek riskli grupta 39 kişinin (%88,6), yüksek riskli grupta 8 kişinin (%88,9) RV/LV oranı ≥ 1 bulundu ($p < 0,001$). Alt gruplar arasındaki anlamlı farkın orta-yüksek ve yüksek riskli grup ile diğer gruplar arasından kaynaklandığı tespit edildi.

RV/LV oranı ≥ 1 olan hastalarda sPAB 47,5 mmHg (min-maks: 25-80) bulundu ($p: 0,010$). sPAB ≥ 30 mmHg olanların %68,6'sında (n=83) , sPAB < 30 mmHg olanların %36,4'sında (n=4) RV/LV oranı ≥ 1 görüldü ($p: 0,045$). EKO'da RVD olan hastaların %68,6'sında (n=83) RV/LV oranı ≥ 1 saptandı ($p < 0,001$). RV dilatasyonu olan hastaların %80,4'ünde (n=37), olmayanların %54,5'inde (n=53) RV/LV oranı ≥ 1 bulundu ($p: 0,002$). RV hipokinezisi olan hastaların tamamında (n=14, %100) RV/LV oranı ≥ 1 bulundu ($p: 0,002$). RV/LV ≥ 1 olan hastaların EKO bulguları **Tablo 4.14**'te verilmiştir.

Tablo 4.14: RV/LV Oranı ≥ 1 ve < 1 Olan Hastaların EKO Bulguları

		RV/LV		p
		<1 (n, %)	≥ 1 (n, %)	
RVD				
	Var	38 (31,4)	83 (68,6)	0,001
	Yok	16 (69,6)	7 (30,4)	
RV Dilatasyonu				
	Var	9 (19,6)	37 (80,4)	0,002
	Yok	45 (45,5)	53 (54,5)	
RV Hipokinezisi				
	Var	0 (0)	14 (100)	0,002
	Yok	54 (41,5)	76 (58,5)	
sPAB mmHg				
(medyan, min-maks)		35 (20-65)	47.5 (25-80)	0,010
sPAB				
	≥ 30 mmHg	38 (31,4)	83 (68,6)	0,045
	<30 mmHg	7 (63,6)	4 (36,4)	

RV: Sağ Ventrikül, LV: Sol Ventrikül, RVD: Sağ Ventrikül Disfonksiyonu, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

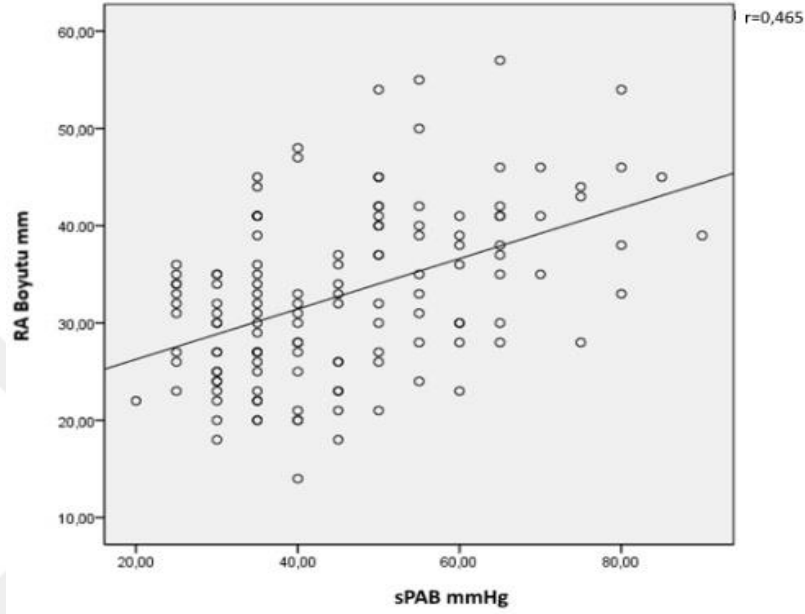
RV/LV oranı ≥ 1 olan hastalarda BTPA ölçümlerine bakıldığında RA boyutu 33 mm (min-maks: 23-41) ($p:0,058$), LA boyutu 32 mm (min-maks:17-46) ($p:0,011$), PA boyutu 29,5 mm (min-maks:22-35) ($p< 0,001$), Ao boyutu 34 mm (20-39) ($p:0,068$) ölçüldü. PA/Ao oranı ≥ 1 olan 40 hastada (%78,4) RV/LV oranı ≥ 1 saptandı ($p:0,001$). VKİ reflüsü olan hastaların %65'inde (n=80), VKİ reflüsü olmayan hastaların %49,4'ünde (n= 41) RV/LV oranı ≥ 1 olduğu görüldü ($p:0,025$). Pulmoner enfarkt görülen hastaların %38,8'inde (n=47), pulmoner enfarkt görülmeyen hastaların %61,2'sinde (n=74) RV/LV oranı ≥ 1 bulundu ($p:0,180$). **Tablo 4.15**'te RV/LV oranı ≥ 1 ve RV/LV <1 olan hastaların BTPA bulguları verilmiştir.

Tablo 4.15: RV/LV Oranı ≥ 1 ve <1 Olan Hastaların BTPA Bulguları

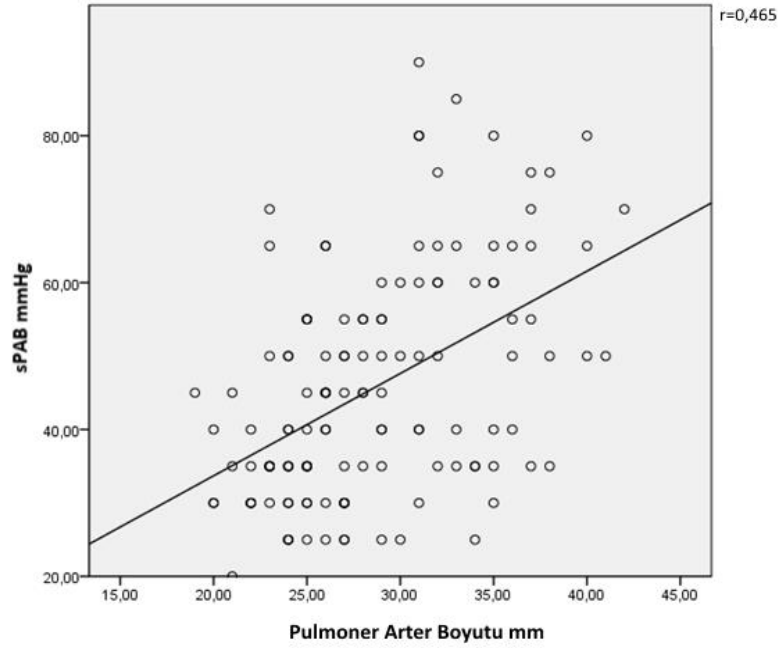
	RV/LV		p
	<1 (n, %)	≥ 1 (n, %)	
RA Boyutu mm (medyan, min-maks)	27 (20-41)	33 (23-41)	0,058
LA Boyutu mm (medyan, min-maks)	28 (20-58)	32 (17-46)	0,011
PA Boyutu mm (medyan, min-maks)	24 (21-26)	29.5 (22-35)	$<0,001$
Ao Boyutu mm (medyan, min-maks)	31 (27-42)	34 (20-39)	0,068
PA/Ao			
≥ 1	11 (21,6)	40 (78,4)	0,001
<1	73 (47,7)	81 (52,3)	
VKİ Reflü			
Var	43 (35)	80 (65)	0,025
Yok	42 (50,6)	41 (49,4)	
Pulmoner Enfarkt			
Var	41 (48,2)	47 (38,8)	0,180
Yok	44 (51,8)	74 (61,2)	

RV: Sağ Ventrikül, LV: Sol Ventrikül, RA: Sağ Atrium, LA: Sol Atrium, PA: Pulmoner Arter, Ao: Aort, VKİ: Vena Kava İnför

RA boyutu ile sPAB arasındaki korelasyon analizine bakıldığında aralarında orta düzeyde ($r = 0,465$) ancak çok anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,001$) (Şekil 4.2). Yine sPAB ve pulmoner arter boyutu arasında orta düzeyde ($r=0,465$) ve çok anlamlı bir korelasyon bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.3). PTE hastalarında, hastalık şiddeti ve mortaliteyi öngörmeye, uygun bir sPAB değeri bulmak amacı ile ROC eğrisi analizi yapıldı. Ancak eğri altında kalan alanın güven aralığı 0,5'in altında görüldü.



Şekil 4.2 sPAB ile RA boyutu arasındaki korelasyon



Şekil 4.3 sPAB ile Pulmoner arter boyutu arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Akut PTE kliniği asemptomatik olabileceği gibi, rastlantısal saptanan segmenter emboli ya da kardiyojenik şoka kadar ilerleyen masif emboli olarak da görülebilir. Şok ve hipotansiyon ile başvuran hastalarda tedavi yönetimi bellidir. Ancak submasif emboli ile başvuran, hemodinamik olarak stabil olan hastaların tedavi yönetimi tartışmalıdır. Bu nedenle akut PTE'li hastaların klinik ve tedavi yönetiminde erken mortalite riskine göre sınıflama yapılması önerilmektedir. Risk sınıflaması ile ayaktan tedavi verilebilecek düşük riskli grubu ve hastaneye yatış, spesifik ileri tedavi gerektiren yüksek riskli hasta grubu tanımlanır.

Sağ ventrikül disfonksiyonu akut PTE'li hastalarda mortalite artışı ile ilişkilidir. Risk sınıflaması; hastanın hemodinamik durumunun yanında miyokard fonksiyon bozukluğu veya miyokard hasar belirteçleri kullanılarak yapılır. Bu hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonu; ekokardiyografi, BNP ve troponin düzeyleri, pulmoner BTPA'da RV boyutunun LV boyutuna oranında artış ile değerlendirilir. Bu çalışmada amaç; akut PTE'li hastalarda ekokardiyografi ve BTPA'da sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren parametreleri ve erken mortalite açısından yüksek riskli gruptaki hastaları belirlemektir (2, 14).

Retrospektif olan bu çalışma kapsamında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine, Ocak 2012 – Aralık 2017 tarihleri arasında akut pulmoner tromboemboli kliniği ile başvurmuş BTPA ile tanı konulmuş 206 PTE olgusunda BTPA bulguları ile hastalık şiddeti ve mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir.

PTE olgularında mortalite, pulmoner emboliye bağlı ve tüm nedenlere bağlı olmak üzere iki ayrı grupta incelenmektedir. Yapılan çalışmalarda mortalite, yaş, hastalık şiddeti, hemodinamik insitabilite ve pulmoner emboli şiddetine bağlı olarak değişmekle birlikte %30'lara kadar çıkabilmektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda akut PTE görülen hastalarda komorbiditelere bağlı ölüm oranları PTE'ye bağlı olanlardan yüksek bulunmuştur (26). Bickel ve ark. RIETE çalışmasının verilerinin kullanıldığı çok merkezli çalışmada PTE hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm %5,3 bulunmuştur. Mortalite görülen bu hastaların %29,7' si ise PTE ilişkili idi (27). RIETE çalışmasında tüm nedenlere bağlı mortalite %6,6 dan %4,9'a düşmüştür, PTE ilişkili mortalite ise %3,3 ten %1,8'e gerilediği görülmüştür (28). Amerika'da yapılan başka bir çalışmada da 1993 – 2012 yılları arasındaki PTE hastalarında tüm nedenlere bağlı tüm nedenlere bağlı mortalite oranı %5,1 bulunmuştur (29). 2010-2014 yılları arasında yapılan prospektif bir çalışmada akut PTE olgularında PTE ilişkili mortalite

hemodinamik olarak unstabil hastalarda %16 iken hemodinamik stabil hastalarda %2,5 bulunmuştur (30). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalite oranlarında farklılıklar görülse de akut PTE hastalarında yıllar içinde hem tüm nedenlere bağlı mortalitede hem de PTE ilişkili mortalitede azalma olduğu görülmüştür (29, 31, 32). Bizim çalışmamızda da tüm nedenlere bağlı mortalite %12,6 iken PTE ile ilişkili mortalite oranının %2,4 bulunmuştur.

Bu çalışmada tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hastaların ortalama yaşı 72,15 yıl bulunmuştur. VTE riski, 40 yaşından sonra yaklaşık her on yılda bir iki katına çıkmaktadır (33). Yaşlılarda PTE insidansı, prevalansı, morbidite ve mortalitesi artmaktadır (34). Çünkü yaşlılarda kardiyak ve pulmoner komorbiditeler, nefropati varlığı, nonspesifik klinik prezentasyon şüphelenmeyi ve tanıyı zorlaştırmaktadır (35). Yaşlılarda VTE insidansı yüksek olmasının yanı sıra, aynı zamanda majör kanamalarda yaklaşık 2 kat artış görülmektedir ve daha genç hastalara göre tüm nedenlere bağlı ölüm riski 2 ila 3 kat daha fazladır (36). Yaşlılarda eşlik eden komorbiditeler, çoklu ilaç kullanımı antikoagülanın farmokinetiğini etkileyerek kanamaya sebep olur. Ayrıca düşme riski ile ilişkili olarak kanama riski de yüksektir (35). Çok merkezli bir çalışmada 65 yaş üstü PTE ve derin ven trombozu (DVT) görülen 687 hastanın %23,7'sinde 3 ay içinde tüm nedenlere bağlı mortalite görülmüştür. VTE olan yaşlı hastalarda kanser, pulmoner emboli, enfeksiyonlar ve kanama en sık ölüm nedenleri olarak saptanmıştır (36).

Çalışmamızda hastaların %79,6'sında en az bir ek hastalık saptanmıştır. Kanser en sık komorbidite olup, tüm olguların %28,2'sinde görülmekteydi. Bu komorbiditelerin varlığı PTE ciddiyetini de arttırmaktaydı ve CKİ artışa katkıda bulunuyordu. CKİ skoru, çoklu komorbiditelerden kaynaklanan hastalık yükünün bir göstergesidir. Çalışmamızda, CKİ ortanca değeri 2 olup, mortalite görülen hastaların CKİ değeri, sağkalım sağlanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek idi. PTE ile başvuran hastalarda sıklıkla kronik kardiyopulmoner hastalıklar, malignite gibi komorbiditeler eşlik etmektedir. Komorbiditeler hem PTE'ye yatkınlık oluştururken uzun süreli prognoza etki eder. Daha önce yapılan araştırmalarda da PTE olgularında, CKİ yüksek olan hasta grubunda mortalite oranı, çalışmamıza benzer şekilde daha yüksek bulunmuştur (37). CKİ'nin 1023 PTE hastasından oluşan bir çalışmada tüm nedenlere bağlı mortaliteyi göstermede oldukça duyarlı olduğu gösterilmiştir (38). Ek olarak CKİ 0 olan hastaların uzun süreli sağ kalım ile olumlu sonuçlara sahip olduğu görülmüştür (39).

ESC risk sınıflaması PTE ağırlığına bağlı mortalite tahmini için hazırlanmış bir risk skorudur (40). Çalışmamızda ESC risk sınıflamasına göre, düşük riskli gruptaki hiçbir hastada tüm nedenlere bağlı mortalite görülmemiştir. Orta-düşük riskli grupta hastaların %9,3'ünde, orta-yüksek riskli grupta %27,3'ünde, yüksek riskli grupta %22,2'sinde tüm nedenlere bağlı mortalite görüldü. ESC 2014 risk sınıflamasına göre düşük riskli grupta olan hiçbir hastada RVD saptanmamıştı. Ayrıca EKO'da RV dilatasyonu ve RV hipokinezi ile tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştu. Ekokardiyografinin PTE'de en önemli yeri sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmektir. ESC rehberi, ekokardiyografiyi hemodinamik olarak unstabil hastalarda PTE tanısını koymak ve hemodinamik olarak stabil PTE hastalarında risk sınıflaması için tavsiye etmektedir (40). Akut PTE'nin neden olduğu sağ ventrikül disfonksiyonu, PTE ile ilişkili mortalite ve kısa ve uzun dönem prognoz ile ilişkilidir (41). Yapılan çalışmalarda RVD ve pulmoner hipertansiyonun ekokardiyografik bulgularının hemodinamik olarak stabil hastalarda da mortaliteyi artırdığı görülmüştür (42, 43). Hemodinamik olarak stabil PTE hastalarında ekokardiyografik RVD %20 ile %68 arasında değişen oranlarda görülmektedir (44). Yapılan bir çalışmada RVD varlığının PTE şiddetinin önemli bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur. EKO'da RV hipokinezisinin, ölüm riskini iki katına çıkardığı ve mortaliteyi bağımsız öngördüğü tespit edilmiştir (45). Kucher ve ark. PTE tanısı konulduktan sonra 24 saat içinde EKO yapılan 1035 hastayı incelemiş ve hastaların %39,1'inde RV hipokinezi tespit etmiş, RV hipokinezi ile 30 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki bulmuştur (46). Akut submasif PTE'li 3283 hastayı içeren 12 çalışmanın meta-analizinde, EKO' da RV anormalliği görülen hastalarda, hastane mortalitesinde 2,6 kat artış olduğu saptanmıştır (47).

Bu çalışmada PTE nedeni ile ölen 5 hastadan 1 tanesi orta-düşük riskli grupta, 3 tanesi orta-yüksek riskli grupta, 1 tanesi yüksek riskli grupta yer alıyordu. Çok merkezli bir çalışmada, akut PTE'li hastaların %3,5'inde hemodinamik insitabilite görülmüş ve bu hastalarda 30 günlük mortalite oranı yaklaşık %14 bulunmuştur. Bu ölümlerin %50'si PTE ilişkili saptanmıştır (48). Yapılan bir meta analizde hemodinamik olarak unstabil PTE hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin 5,9 kat, PTE ilişkili mortalite riskinin 8,2 kat artmış olduğu tespit edilmiştir (49). Diğer taraftan akut PTE'li hastaların %95'inden fazlası, başvuru sırasında hemodinamik olarak stabildir (33). Hemodinamik olarak stabil olmasına rağmen, submasif PTE'li hastalar, hastanede kaldıkları süre boyunca yüksek oranda hemodinamik bozulma riski taşırlar (50). Submasif PTE, akut PTE vakalarının %20 ila %40'ını oluşturur ve tanıdan sonraki 90 günlük süreçte %5 ila %21'lik bir mortalite

görülmektedir (45). Orta riskli gruptaki hastalar tanıdan sonraki günlerde hemodinamik bozulma riski nedeniyle yakın hemodinamik izlem gerektirir. Yapılan çalışmalarda bu grupta tedaviye rağmen hemodinamide bozulma ve mortalite riski yüksek bulunmuştur (41, 50-52). Submasif PTE ile ilgili yapılan çalışmaların meta-analizinde, normotansif ve RV disfonksiyonu olan hastalarda 30 günlük mortalitenin RV disfonksiyonu olmayan normotansif hastalara göre iki kat arttığı görülmüştür. Mortalitenin, muhtemelen ilk olaydan sonra düşük pulmoner pıhtı çözünürlüğü ve daha yüksek nüks oranı nedeniyle olduğu düşünülmektedir (50) . Bizim çalışmamızda da PTE nedeni ile ölen hastaların %27,3'ünü orta-yüksek riskli grupta yer alıyordu.

Akut PTE' de RVD yanı sıra kardiyak aşırı yük ve iskemi biyobelirteçlerinin varlığı, mortalite açısından düşük riskli olan hastalar ile orta risk altındaki hastaların ayırımında kullanılır (41). Kardiyak biyobelirteç olarak Troponin ve BNP kullanılmaktadır. Çalışmamızda mortalite görülen PTE hastalarında, sağ kalım görülen hastalara göre Troponin daha yüksek bulundu. Ancak BNP değeri ile RVD ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasında ilişki saptanmadık. Ayrıca D-dimer düzeyi mortalite görülen hastalarda daha yüksek bulundu. Yapılan çalışmalarda Troponin ve D-dimer yüksekliği ile hem sağ ventrikül disfonksiyonu hem mortalite arasında ilişki bulunmuştur. Bu çalışmalarda artmış D-dimer ve Troponin seviyesinin hemodinamik olarak stabil olan submasif PTE hastalarını tanımlamada yardımcı olacağı ortaya konulmuştur (53-56). Yapılan bir meta analizde yüksek troponin seviyeleri normal troponin seviyelerine göre daha yüksek ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (57). Barco ve ark. yaptığı meta analizde EKO ve BTPA' da sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile troponin ve BNP'nin yükselmesinin karşılaştırılabilir prognostik değere sahip olduğu görülmüştür (58). Yapılan çalışmalarda BNP düzeyi ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır (59, 60). Bizim çalışmamızda BNP değeri ile mortalite arasında ilişki kurulamamıştır. Bu durumun BNP değeri görülen hasta sayısının az olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ancak yapılan bir çalışmada; ayaktan tedavi verilebilecek akut PTE hastalarını belirlemek amacı ile kullanılan Hestia kriterlerinin negatif olduğu hastalarda yüksek N-terminal pro-BNP değerlerinin, PTE ile ilişkili komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkili olmadığı görülmüştür (61). Sonuç olarak troponin akut PTE hastalarının klinik sonuçlarını, RVD ve prognozunu öngörmektedir. Ayrıca troponin her sağlık kuruluşunda bakılabilen ve hızlı sonuçlanan bir test olarak avantajlıdır. D-dimer pozitif prediktif değerinin düşük olması ve kanser, enflamatuar hastalıklar, enfeksiyonlar gibi çok çeşitli hastalıklarda da D-dimer seviyelerinin artmasına nedeniyle risk sınıflamasında yer almaz.

PTE risk sınıflamasında hemodinami, kardiyak belirteçler ve EKO bulguları kullanılmaktadır (40). BTPA bulgularının, tanıya ek olarak sağ ventrikül yetmezliğinin saptanmasında kullanılıp kullanılamayacağını araştıran çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalar EKO ile BT anjiyografi sağ ventrikül disfonksiyonu göstergeleri arasında en doğru işaretin RV/LV oranı olduğu görülmüştür (41, 59, 62, 63). BTPA’ da RV/LV oranının artması, interventriküler septum deviasyonu, VKİ kontrast reflüsü ve PA/Ao oranı RV fonksiyon bozukluğunun belirtileri olarak görülmüştür (4, 63). Meta-analizler, RV/LV hesaplamasında çap oranı, hacim oranı veya alan oranı ölçümlerinden herhangi birinin, BTPA’da sağ ventrikül dilatasyonunu saptamak için kullanılabileceğini göstermektedir (4, 64). Bizim çalışmamızda EKO ile tespit edilen RVD olan hastalarda RV/LV oran 1’in üzerinde ve RV boyutunun arttığı bulunmuştur. RV/LV ≥ 1 olan hastalarda ise RV dilatasyonu, RV hipokinezi daha yüksek oranda görülmüş ve sPAB değeri daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca EKO’da RVD görülen olgularda PA ve Ao boyutlarının artmış olduğu görüldü. Bu sonuçlar, literatür ile benzer olarak BTPA’da RV/LV oranının 1’ in üzerinde olması RVD’nin saptanmasında önemli bir parametre olduğunu ortaya koymaktadır.

Bizim çalışmamızda BTPA’da RV/LV ≥ 1 saptanma oranı orta-yüksek ve yüksek risk grupta daha yüksek saptandı. Ancak mortalite görülen hastalardaki RV/LV ≥ 1 saptanma oranı sağkalım sağlanan grup ile benzerdi. BTPA PTE tanısında yaygın olarak kullanılmasına rağmen, prognostik önemi belirsizdir. Literatüre bakıldığında BTPA ile değerlendirilen RVD’nin özellikle düşük riskli grup için geçerliliğinin tartışmalı olduğu görülmektedir. Yapılan birçok çalışmada RV/LV oranının artması ile hem tüm nedenlere bağlı mortalite ve PTE’ ye bağlı mortalite arasında anlamlı ilişki görülmüştür (5, 25, 41, 62, 64). Meinel ve ark. yaptığı meta-analizde ventriküler çap oranı için, 1,0 veya daha büyük bir oran kullanarak yapılan çalışmaların daha yüksek bir risk tahmini bulunduğunu göstermiştir (4). Bir başka çalışmada RV/LV oranı orta-yüksek riskli grupta mortalite ilişkili bulunmuştur (62). Buna rağmen yapılan bir meta-analizde RV dilatasyonunu içeren BTPA bulgularının, hemodinamik olarak stabil hastalarda kısa dönem mortaliteyi ve diğer olumsuz klinik sonuçları öngörmediği saptanmıştır (43). sPESI 0 olan 779 PTE hastası ile yapılan bir çalışmada ise RV/LV oranının, tüm nedenlere bağlı ölümlerin artışıyla ilişkili olmadığı görülmüştür (65). Hemodinamik olarak stabil PTE’li hastalarda BTPA bulgularının prognostik önemini prospektif olarak değerlendirmek amacıyla yapılan PROTECT çalışmasında; PTE’li 848 normotansif hasta takip edilmiş ve BTPA ile değerlendirilen RVD’nin 30 günlük, tüm nedenlere bağlı ölümle bir ilişki göstermediği bulunmuştur (59) . Bach ve ark. yaptığı

çalışmada RV/LV oranı ile 30 günlük mortalite arasında ilişki saptanmamıştır (66). Bizim çalışmamızda da RV/LV oranı ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında ilişki kurulamamıştır. Bu durum, diğer çalışmalara göre örneklem büyüklüğünün daha az olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca RV/LV oranı, düşük riskli PTE hastalarında tek başına prognozu göstermek için yeterli değildir. PTE' ye bağlı mortalite riski tanımlanması için RV/LV oranının, kardiyak biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesi gereklidir.

Hastalık ağırlığı ile ilişkisi incelenen bir diğer BTPA bulgusu VKİ kontrast reflü bulgusudur. Yapılan çalışmalarda VKİ kontrast reflüsünün PTE'de prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (63). VKİ kontrast reflü, triküspit kapak yetersizliğinin, sağ ventrikül dilatasyonunun ve sağ ventrikül outputunun azalmasının sonucu olarak karşımıza çıkar (25). Yapılan çalışmalarda VKİ kontrast reflü ile trombus yükü (5) ve mortalite arasında ilişki bulunmuştur (5, 67). Bir başka çalışmada ise, VKİ reflü ile 30 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki görülmüştür (66). Heyer ve ark. yaptığı bir araştırmada VKİ kontrast reflüsü ile PTE hastalarındaki yoğun bakım gereksinimi arasında ilişki bulunmuştur (25). Bir diğer çalışmada unstabil PTE hastalarında VKİ reflü insidansı yüksek saptanmıştır (68). Bizim çalışmamızda VKİ kontrast reflü, hastaların %59.7'sinde görülmüştür ve VKİ kontrast reflüsü ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında literatür ile benzer şekilde ilişki saptanmıştır. Ayrıca PTE' ye bağlı mortalite görülen 5 olguda da VKİ kontrast reflü olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada BTPA'da RV/LV oranı ≥ 1 olan hastalarda VKİ kontrast reflüsü görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. EKO da RV disfonksiyonu olan hastalarda VKİ kontrast reflü görülme oranı daha yüksek görülmekle birlikte, fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olarak saptandı. Hatta RV hipokinezi, RV dilatasyonu ve sPAB yüksek olan hastalarda VKİ reflüsü saptanma oranını daha yüksek olduğu görüldü. Yapılan bir çalışmada VKİ kontrast reflünün pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon gibi komorbiditelerde de görüldüğü bildirilmiştir (69). Bu nedenle, çalışmamızda da ekokardiyografide RVD olan hastalarda görülen yüksek komorbidite oranının sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda BTPA' da pulmoner arter ve aort çapı, mortalite saptanan hastalarda sağ kalım görülenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak PA/Ao oranı ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç, çalışma popülasyonundaki Ao boyutunu etkileyen ileri yaş, HT ve KKY gibi komorbiditelerin varlığı ile açıklanabilir. Ghaye ve ark. yaptığı çalışmada PA/Ao ile mortalite arasındaki ilişki görülmemiştir (67). BTPA'da PA'nın

genişlemesi, artmış pulmoner basıncın göstergesidir (70). Liu ve ark. yaptığı bir çalışmada PA boyutu ile sPAB arasında korelasyon saptanmıştır (71). Aynı çalışmada sPAB ile emboli yaygınlığı, RV/LV oranı, PA/Ao oranı arasında korelasyon saptanmıştır (71). Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir, sPAB ile PA boyutu arasında korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hastalarda sPAB anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. sPAB yüksekliği olmayan hiçbir hastada mortalite görülmemiştir. Yapılan bir çalışmada sPAB ≥ 30 mmHg olan PTE hastalarında taburculuk sonrası görülen tüm nedenlere bağlı mortalite yüksek bulunmuştur (56). Başka bir çalışmada sağ ventriküldeki yapısal değişikliklerin 41 mmHg üzerindeki sPAB değerlerinde belirgin olduğu tespit edilmiştir (71). Keller ve ark. yaptığı çalışmada submasif PTE hastalar, düşük riskli grup ile karşılaştırılmış, sPAB değerini submasif PTE olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (54). Bu çalışmada PTE görülen hastaların sPAB ortalama değeri 41,55 mmHg idi ve bizim çalışmamızdakine yakın bir değerd.

RA dilatasyonu pulmoner hipertansiyonun bir sonucudur. Yapılan bir çalışmada RA dilatasyonu, pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) hastalarda olumsuz klinik sonuçların bir göstergesi olduğu bulundu (72). Bizim çalışmamızda da RA boyutu, sPAB ve tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hastalarda yüksek bulunmuş ve RA ile sPAB arasında korelasyon saptanmıştır. Buna göre RA boyutu PAH hastalarında olduğu gibi PTE hastalarında da prognostik öneme sahiptir. Bu çalışmada ROC eğrisi analizi kullanarak mortaliteyi tahmin etmek için bir sPAB sınır değeri tanımlamayı planladık. Ancak eğri altında kalan alanın güven aralığı 0,5'in altındaydı ve sPAB değeri ile PTE'li hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm ve EKO' da RVD gösterme arasında bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak BTPA, akut PTE' de tercih edilen tanı yöntemidir ve aynı anda risk sınıflandırması da yapılabilir. Çalışmamızda PTE hastalarında ileri yaş ve komorbiditelere bağlı olarak mortalitenin arttığı bulundu. Troponin yüksekliği; akut PTE hastalarının klinik sonuçlarını, RVD ve prognozunu öngördüğü tespit edildi. BTPA 'da RV/LV oranının 1' in üzerinde olması ve VKİ reflü varlığı ekokardiyografide RVD'nin saptanmasında önemli bir parametre olduğu görüldü. BTPA bulguları ile EKO' da RVD bulguları ve hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu sonucuna varıldı. Bununla birlikte çalışmamızın tek merkezli olması, verilerin retrospektif olarak taranması, yetersiz BTPA görüntülerinin oranı yüksek olması PTE prognozunu belirleyen parametrelerde eksik sonuçlara neden olmuştur.

6. SONUÇLAR

Retrospektif olan bu çalışma kapsamında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine, Ocak 2012 – Aralık 2017 tarihleri arasında akut pulmoner tromboemboli kliniği ile başvurmuş BTPA ile tanı konulmuş 206 PTE olgusunda BTPA bulguları ile hastalık şiddeti ve mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir.

- Mortalite görülen hasta grubunda yaş ortalaması, sağ kalım görülen gruba göre daha yüksekti. Mortalite görülen grupta, sağ kalım görülen gruba göre daha çok komorbidite görülmüştür ve bu grupta CKİ daha yüksek bulundu.
- Mortalite görülen hasta grubunda D-dimer ve Troponin değeri daha yüksek bulundu. BNP değeri, sağ kalım grup ile mortalite görülen grup arasında farklı değildi.
- ESC risk sınıflamasına göre düşük risk grubundaki hiçbir hastada mortalite görülmedi.
- Tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hastalarda sağ kalım sağlanan hastalara göre EKO ile değerlendirilen RV dilatasyonu, RV hipokinezi, RVD daha fazla görüldü. Mortalite görülen hasta grubunda sPAB daha yüksekti.
- Tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hastalarda RA, PA, Ao boyutu daha yüksekti. Mortalite görülen hastalarda VKİ reflüsü daha fazla görüldü. $RV/LV \geq 1$ olması, mortalite görülen hastalar ile sağ kalım sağlanan hastalar arasında fark bulunmadı.
- PTE ilişkili mortalite görülen hastaların tamamında $RV/LV \geq 1$ ve VKİ reflü görüldü. EKO yapılan 3 hastada da RVD saptandı.
- EKO’ da RVD olan hastalarda yaş ortalaması, D-dimer düzeyi, Troponin düzeyi daha yüksekti. RVD görülen hastalarda sPAB, RV boyutu, PA boyutu, Ao boyutu RVD olmayan hastalara göre daha yüksekti. RVD görülen hastaların % 68,6’sında $RV/LV \geq 1$ bulundu.
- BTPA’ da $RV/LV \geq 1$ olan hastalarda Troponin, D-dimer düzeyi, sPAB değeri daha yüksekti. BTPA’ da $RV/LV \geq 1$ olan hastalarda, EKO ile değerlendirilen RVD, RV dilatasyonu, RV hipokinezi, sPAB yüksekliği, VKİ reflü daha fazla görüldü.
- sPAB ile RA boyutu ve PA boyutu arasında korelasyon saptanmıştır. PTE hastalarında mortaliteyi tahmin etmek için uygun bir sPAB değeri bulunmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda PTE hastalarında ileri yaş ve komorbiditelere bağlı olarak mortalitenin artışı bulundu. Troponin yüksekliği; akut PTE hastalarının klinik sonuçlarını, RVD'yi ve prognozunu öngördüğü tespit edildi. BTPA 'da RV/LV oranının 1' in üzerinde olması ve VKİ reflü varlığı ekokardiyografide RVD'nin saptanmasında önemli bir parametre olduğu görüldü. BTPA bulguları ile EKO' da RVD bulguları hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu sonucuna varıldı. Bununla birlikte çalışmamızın tek merkezli olması, verilerin retrospektif olarak taranması, yetersiz BTPA görüntülerinin oranı yüksek olması PTE prognozunu belirleyen parametrelerde eksik sonuçlara neden olmuştur.



ÖZET

Akut Pulmoner Tromboembolide Klinik ve Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi Parametrelerinin Prognostik Önemi

Pulmoner tromboemboli (PTE), genellikle alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanan bir veya birçok trombüsün koparak sistemik dolaşımdan pulmoner vasküler yatağa taşınması ile ortaya çıkar. PTE kardiyovasküler mortalite sebepleri arasında üçüncü sıradadır. PTE'ye bağlı ölüm nedeni sağ kalp yetmezliği, hipotansiyon ve şoktur. PTE tanısı konulduktan sonra akut komplikasyon riskine göre bir sınıflama yapılmalıdır. Güncel risk sınıflamasında laboratuvar ve klinik parametreler üzerinden değerlendirme yapılır. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA), tanının yanında prognostik değerlendirilme yapılmasına yardımcı olmaktadır. Bu çalışmada amaç; BTPA ile PTE tanısı konulan hastalarda, BTPA bulguları ile hastalık şiddeti ve mortalite arasındaki ilişkisini incelemektir.

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine, BTPA ile PTE tanısı konulmuş 206 hasta dâhil edildi. 26 hastada (%12,6) tüm nedenlere bağlı mortalite görüldü. Bu hastaların %19,2'sinde PTE ilişkili, %80,8'inde PTE dışı mortalite görüldü. Tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hasta grubunda sağ kalım görülen hasta grubuna göre yaş ortalaması daha yüksekti ($72,15 \pm 11$; $p:0,003$). EKO'da RVD görülen hastalarda RVD görülmeyen hastalara göre yaş ortalaması yüksekti ($p<0,001$). Komorbiditesi olan hastaların % 15,2'sinde tüm nedenlere bağlı mortalite görüldü ($p:0,025$). CKİ tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hastalarda 4 idi ve sağ kalım sağlanan hastalara göre daha yüksekti ($p:0,042$). EKO'da RVD olan hastalarda CKİ daha fazla bulundu ($p:0,039$). D-dimer tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hastalarda daha yüksek görüldü ($p:0,003$). Troponin tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hastalarda daha yüksekti ($p<0,001$). BNP değeri mortalite görülen hastalar ile sağ kalım görülen hastalar arasında farksızdı ($p:0,563$). Akut PTE'li hastalarda ESC erken mortalite riskine göre sınıflandırıldığında düşük riskli grupta tüm nedenlere bağlı mortalite görülmemiştir. Orta-düşük riskli grupta %9,3 ($n=11$), orta-yüksek riskli grupta %27,3 ($n=12$), yüksek riskli grupta %22,2 ($n=2$) hastada tüm nedenlere bağlı mortalite görülmüştür. ESC risk sınıflaması ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında anlamlı ilişki görülmüştür ($p:0,001$). Tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hastalarda sPAB, sağ kalım görülen hastalara göre daha yüksekti ($p:0,001$). Tüm nedenler bağlı mortalite görülen hastalar ile sağ kalım sağlanan hastalar arasında RVD görülme oranı farksızdı ($p:0,260$); RV hipokinezi ve RV dilatasyonu daha fazla oranda görüldü (RV hipokinezi $p:0,052$; RV dilatasyonu $p:0,027$). Tüm nedenlere bağlı mortalite görülen hastalara RA, PA, Ao boyutu artmış bulundu. RV/LV ≥ 1 olması mortalite görülen ve sağ kalım sağlanan hastaların arasında fark görülmedi ($p: 0,908$). Mortalite görülen hastalarda VKİ reflü daha fazla oranda görüldü ($p:0,001$). PTE ilişkili mortalite görülen hastaların tamamında RV/LV oranı 1'in üzerinde idi ve VKİ reflü bulunuyordu. EKO'da RVD bulunan hastalarda RV boyutu, RVD olmayan hastalara göre daha yüksekti ($p:0,002$). Ayrıca RV/LV oranı 1'in üzerinde idi ($p:0,001$), ancak VKİ reflü RVD görülen ve görülmeyen hastalar arasında fark yoktu. ESC risk sınıflamasında düşük riskli grupta %26,7, orta-düşük riskli grupta %52,5'inde, orta-yüksek riskli grupta %88,6'sında, yüksek riskli grupta %88,9'unda RV/LV oranı 1'in üzerinde bulundu ($p<0,001$). RV/LV oranı ≥ 1 olan hastalarda sPAB 47,5 mmHg (min-maks: 25-80) bulundu ($p:0,010$). RV/LV oranı ≥ 1 olan hastalarda VKİ reflü daha fazla oranda görülmüştür ($p:0,025$).

Sonuç olarak çalışmamızda PTE hastalarında ileri yaş ve komorbiditelere bağlı olarak mortalitenin arttığı bulundu. Troponin yüksekliği; akut PTE hastalarının klinik sonuçlarını, RVD ve prognozunu öngördüğü tespit edildi. BTPA’da RV/LV oranının 1’ in üzerinde olması ve VKİ reflü varlığı ekokardiyografide RVD’nin saptanmasında önemli bir parametre olduğu görüldü. BTPA bulguları ile EKO’da RVD bulguları ve hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut Pulmoner Tromboemboli, Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi, Mortalite, Risk Sınıflaması, Sağ Ventrikül Disfonksiyonu



SUMMARY

Prognostic Significance of Pulmonary Angiography Parameters in Clinical and Computed Tomography in Acute Pulmonary Thromboembolism

Pulmonary thromboembolism (PTE) usually occurs when one or more thrombus originating from the deep veins of the lower extremity is removed and transported from the systemic circulation to the pulmonary vascular bed. PTE is the third cause of cardiovascular mortality. The cause of death due to PTE is right heart failure, hypotension and shock. After the diagnosis of PTE, a classification should be made according to the risk of acute complications. In the current risk classification, laboratory and clinical parameters are evaluated. Computed tomography pulmonary angiography (CTPA) helps in prognostic evaluation as well as diagnosis. The aim of this study is to investigate the relationship between CTPA findings and disease severity and mortality in patients diagnosed with PTE by CTPA.

In our study, a total of 206 patients who applied to Ankara University Faculty of Medicine Department of Chest Diseases and diagnosed with PTE by BTPA were included. 26 patients (12.6%) had all-cause mortality. Out of these patients, 19.2% had PTE-related and 80.8% non-PTE-related mortality. The mean age was higher in patients with survivors due to all-cause mortality ($72,15 \pm 11$; $p: 0,003$). The mean age of the patients with RVD in the ECO was higher than the patients without RVD ($p < 0.001$). 15.2% of patients with comorbidity had all-cause mortality ($p: 0.025$). CCI was 4 in patients with all-cause mortality and was higher than in patients with survival ($p: 0.042$). CCI was higher in patients with RVD in ECO ($p: 0.039$). D-dimer was higher in patients with all-cause mortality ($p: 0.003$). Troponin was higher in patients with all-cause mortality ($p < 0.001$). The BNP value has no difference between patients with mortality and survival ($p: 0.563$). When ESC was classified according to the risk of early mortality in patients with acute PTE, all-cause mortality was not seen in the low-risk group. In the mid-low-risk group, there was a mortality rate of 9.3% ($n = 11$), in the mid-high-risk group 27.3% ($n = 12$) and in the high-risk group 22.2% ($n = 2$) all cause-related mortality was observed. There was a significant relationship between ESC risk classification and all-cause mortality ($p: 0.001$). sPAB was higher in patients with all-cause mortality than in patients with survival ($p: 0.001$). The incidence of RVD was similar between patients with all-cause mortality and survivors ($p: 0.260$); RV hypokinesia and RV dilatation were more common (RV hypokinesia $p: 0.052$; RV dilatation $p: 0.027$). Patients with all-cause mortality were found to have increased RA, PA, Ao size. There was no difference in $RV / LV \geq 1$ between patients with mortality and survival ($p: 0.908$). VKI reflux was higher in patients with mortality ($p: 0.001$). In all patients with PTE-associated mortality, the RV/LV ratio was greater than 1 and VKI reflux was present. RV size was higher in patients with RVD than in patients without RVD ($p: 0.002$). The RV/LV ratio was also greater than 1 ($p: 0.001$), but there was no difference between patients with and without VKI reflux. In ESC risk classification, 26.7% in low-risk group, 52.5% in middle-low-risk group, 88.6% in middle-high risk group, 88.9% in high-risk group, RV/LV ratio was greater than 1 ($p < 0.001$). sPAB was found to be 47.5 mmHg (min-max: 25-80) in patients with RV/LV ratio ≥ 1 ($p: 0.010$). Patients with RV/LV ratio ≥ 1 had a higher rate of VKI reflux ($p: 0,025$).

In conclusion, it is revealed in our study that due to advanced age and comorbidities, mortality rises in PTE patients. It is determined that troponin elevation predicts acute PTE patients clinical results, RVD and prognosis. The RV/LV ratio in BTPA higher than 1 and the presence of VKI is an important parameter in the detection of RVD in ECO. It is concluded

that there is a relationship between the findings of BTPA and RVD findings and disease severity in ECO.

Key Words: Acute Pulmonary Thromboembolism, Computed Tomography Pulmonary Angiography, Mortality, Risk Classification, Right Ventricular Dysfunction



KAYNAKLAR

1. Grippi M.A, Elias J.A, Fishman J.A, Kotloff R.M, Pack A.I, Sonior R.M,. Fishman's pulmonary diseases and disorders. Fifth edition. 2015 by McGrawHill Education.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European heart journal. 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 69a-69k. PubMed PMID: 25173341.
3. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, et al. Pulmonary embolism. Nature reviews Disease primers. 2018 May 17;4:18028. PubMed PMID: 29770793.
4. Meinel FG, Nance JW, Jr., Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. The American journal of medicine. 2015 Jul;128(7):747-59 e2. PubMed PMID: 25680885.
5. Furlan A, Aghayev A, Chang CC, Patil A, Jeon KN, Park B, et al. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. Radiology. 2012 Oct;265(1):283-93. PubMed PMID: 22993221. Pubmed Central PMCID: 3447174.
6. Thompson B.T, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults. <http://www.uptodate.com/home>. Augt 21, 2018.
7. Zipes D.P, Libby P, Borow R.O, Mann D.L, Tomaselli G.F. Broumvald's heart disease a text book of cardiovascular medicine.Eleventh edition,2018. Elsevier heath sciences, pulmonary embolism 1681-1698.
8. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. Chest. 2002 Mar;121(3):877-905. PubMed PMID: 11888976.
9. Ergan B, Ergun R, Caliskan T, Aydin K, Tokur ME, Savran Y, et al. Mortality Related Risk Factors in High-Risk Pulmonary Embolism in the ICU. Canadian respiratory journal. 2016;2016:2432808. PubMed PMID: 28025592. Pubmed Central PMCID: 5153485.

10. Frenkel-Morgenstern M, Gorohovski A, Vucenovic D, Maestre L, Valencia A. ChiTaRS 2.1--an improved database of the chimeric transcripts and RNA-seq data with novel sense-antisense chimeric RNA transcripts. *Nucleic acids research*. 2015 Jan;43(Database issue):D68-75. PubMed PMID: 25414346. Pubmed Central PMCID: 4383979.
11. Zhang Y, Duan X, Xiong B, Cui XS, Kim NH, Rui R, et al. ROCK inhibitor Y-27632 prevents porcine oocyte maturation. *Theriogenology*. 2014 Jul 1;82(1):49-56. PubMed PMID: 24681214.
12. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furst D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014 Feb;43(4):458-69. PubMed PMID: 24262929.
13. Sun C, Duan D, Li B, Qin C, Jia J, Wang B, et al. UII and UT in grouper: cloning and effects on the transcription of hormones related to growth control. *The Journal of endocrinology*. 2014 Jan;220(1):35-48. PubMed PMID: 24169050.
14. Türk toraks derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu.2015. www.toraks.org.tr.
15. Zhang P, Chen Y, Cheng Y, Hertervig E, Ohlsson L, Nilsson A, et al. Alkaline sphingomyelinase (NPP7) promotes cholesterol absorption by affecting sphingomyelin levels in the gut: A study with NPP7 knockout mice. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2014 May 15;306(10):G903-8. PubMed PMID: 24650549.
16. George E, Kumamaru KK, Ghosh N, Gonzalez Quesada C, Wake N, Bedayat A, et al. Computed tomography and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: part 2: prognostic value. *Journal of thoracic imaging*. 2014 Jan;29(1):W7-12. PubMed PMID: 24157622.
17. Wake N, Kumamaru KK, George E, Bedayat A, Ghosh N, Gonzalez Quesada C, et al. Computed tomography and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: part 1: correlation of findings of right ventricular enlargement. *Journal of thoracic imaging*. 2014 Jan;29(1):W1-6. PubMed PMID: 24157621.

18. Wu HJ, Liu YJ, Li HQ, Chen C, Dou Y, Lou HF, et al. Analysis of microglial migration by a micropipette assay. *Nature protocols*. 2014 Feb;9(2):491-500. PubMed PMID: 24481275.
19. Li B, Duan X, Xu C, Wu J, Liu B, Du Y, et al. Icariin attenuates glucocorticoid insensitivity mediated by repeated psychosocial stress on an ovalbumin-induced murine model of asthma. *International immunopharmacology*. 2014 Apr;19(2):381-90. PubMed PMID: 24462390.
20. Winder M, Vesela R, Aronsson P, Patel B, Carlsson T. Autonomic Receptor-mediated Regulation of Production and Release of Nitric Oxide in Normal and Malignant Human Urothelial Cells. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2017 Oct;121(4):257-65. PubMed PMID: 28437032.
21. Devaraj A, Sayer C, Sheard S, Grubnic S, Nair A, Vlahos I. Diagnosing acute pulmonary embolism with computed tomography: imaging update. *Journal of thoracic imaging*. 2015 May;30(3):176-92. PubMed PMID: 25811355.
22. Duan Y, Gu T, Zhang X, Jiang C, Yuan R, Li Z, et al. Negative effects of a disulfide bond mismatch in anti-rabies G protein single-chain antibody variable fragment FV57. *Molecular immunology*. 2014 Jun;59(2):136-41. PubMed PMID: 24598312.
23. Melo R, F AS, Ferreira AF, Moreira S, Moreira R, R JC, et al. Endothelial Function and Vascular Properties in Severe Aortic Stenosis Before and After Aortic Valve Replacement Surgery. *Revista portuguesa de cirurgia cardio-toracica e vascular : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia Cardio-Toracica e Vascular*. 2017 Jul-Dec;24(3-4):153. PubMed PMID: 29701384.
24. Pita GM, Jimenez S, Basabe B, Garcia RG, Macias C, Selva L, et al. Anemia in children under five years old in Eastern Cuba, 2005-2011. *MEDICC review*. 2014 Jan;16(1):16-23. PubMed PMID: 24487671.
25. Heyer CM, Lemburg SP, Knoop H, Holland-Letz T, Nicolas V, Roggenland D. Multidetector-CT angiography in pulmonary embolism-can image parameters predict clinical outcome? *European radiology*. 2011 Sep;21(9):1928-37. PubMed PMID: 21479855.

26. Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, van Dijk AP, Tamsma JT, Heyning FH, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010 Mar 1;181(5):501-6. PubMed PMID: 19965808.
27. Bikdeli B, Lobo JL, Jimenez D, Green P, Fernandez-Capitan C, Bura-Riviere A, et al. Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. *Journal of the American Heart Association*. 2018 Sep 4;7(17):e009042. PubMed PMID: 30371152. Pubmed Central PMCID: 6201438.
28. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Jan 19;67(2):162-70. PubMed PMID: 26791063.
29. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, Cuttica M, Schimmel DR, Courtney DM, et al. Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism. *Chest*. 2016 Jul;150(1):35-45. PubMed PMID: 26905364. Pubmed Central PMCID: 6026254.
30. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *The European respiratory journal*. 2016 Sep;48(3):780-6. PubMed PMID: 27174887.
31. Konstantinides SV. Trends in incidence versus case fatality rates of pulmonary embolism: Good news or bad news? *Thrombosis and haemostasis*. 2016 Jan;115(2):233-5. PubMed PMID: 26632213.
32. Patel B, Shah M, Garg L, Agarwal M, Martinez M, Dusaj R. Trends in the use of echocardiography in pulmonary embolism. *Medicine*. 2018 Aug;97(35):e12104. PubMed PMID: 30170434.
33. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Mar 1;67(8):976-90. PubMed PMID: 26916489.

34. Masotti L, Ray P, Righini M, Le Gal G, Antonelli F, Landini G, et al. Pulmonary embolism in the elderly: a review on clinical, instrumental and laboratory presentation. *Vascular health and risk management*. 2008;4(3):629-36. PubMed PMID: 18827912. Pubmed Central PMCID: 2515422.
35. Robert-Ebadi H, Righini M. Diagnosis and management of pulmonary embolism in the elderly. *European journal of internal medicine*. 2014 Apr;25(4):343-9. PubMed PMID: 24703814.
36. Faller N, Limacher A, Mean M, Righini M, Aschwanden M, Beer JH, et al. Predictors and Causes of Long-Term Mortality in Elderly Patients with Acute Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study. *The American journal of medicine*. 2017 Feb;130(2):198-206. PubMed PMID: 27742261.
37. Ng AC, Chow V, Yong AS, Chung T, Kritharides L. Prognostic impact of the Charlson comorbidity index on mortality following acute pulmonary embolism. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2013;85(5):408-16. PubMed PMID: 23147354.
38. Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest*. 2015 Apr;147(4):1043-62. PubMed PMID: 25317677.
39. de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Jimenez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *The European respiratory journal*. 2014 Oct;44(4):942-50. PubMed PMID: 24993910.
40. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal*. 2014 Dec 1;35(45):3145-6. PubMed PMID: 25452462.
41. Ende-Verhaar YM, Kroft LJM, Mos ICM, Huisman MV, Klok FA. Accuracy and reproducibility of CT right-to-left ventricular diameter measurement in patients with acute pulmonary embolism. *PloS one*. 2017;12(11):e0188862. PubMed PMID: 29182657. Pubmed Central PMCID: 5705138.

42. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *European heart journal*. 2008 Jun;29(12):1569-77. PubMed PMID: 18495689.
43. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Critical care*. 2011;15(2):R103. PubMed PMID: 21443777. Pubmed Central PMCID: 3219376.
44. Hofmann E, Limacher A, Mean M, Kucher N, Righini M, Frauchiger B, et al. Echocardiography does not predict mortality in hemodynamically stable elderly patients with acute pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2016 Sep;145:67-71. PubMed PMID: 27498122.
45. Gupta R, Fortman DD, Morgenstern DR, Cooper CJ. Short- and Long-term Mortality Risk After Acute Pulmonary Embolism. *Current cardiology reports*. 2018 Oct 11;20(12):135. PubMed PMID: 30311090.
46. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Archives of internal medicine*. 2005 Aug 8-22;165(15):1777-81. PubMed PMID: 16087827.
47. Dutta T, Frishman WH, Aronow WS. Echocardiography in the Evaluation of Pulmonary Embolism. *Cardiology in review*. 2017 Nov/Dec;25(6):309-14. PubMed PMID: 28767504.
48. Jimenez D, Bikdeli B, Barrios D, Quezada A, Del Toro J, Vidal G, et al. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism. *International journal of cardiology*. 2018 Oct 15;269:327-33. PubMed PMID: 30025658.
49. Quezada CA, Bikdeli B, Barrios D, Barbero E, Chiliza D, Muriel A, et al. Meta-Analysis of Prevalence and Short-Term Prognosis of Hemodynamically Unstable Patients With Symptomatic Acute Pulmonary Embolism. *The American journal of cardiology*. 2018 Nov 26. PubMed PMID: 30528278.

50. Mohan B, Tandon R, Bansal R, Singh M, Singh B, Goyal A, et al. Determinants of in-hospital clinical outcome in patients with sub-massive pulmonary embolism. *Indian heart journal*. 2018 Dec;70 Suppl 3:S90-S5. PubMed PMID: 30595328. Pubmed Central PMCID: 6310705.
51. Steering C. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *American heart journal*. 2012 Jan;163(1):33-8 e1. PubMed PMID: 22172434.
52. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2014 Apr 10;370(15):1402-11. PubMed PMID: 24716681.
53. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012 Jan;33(1):48-57. PubMed PMID: 22109384.
54. Keller K, Beule J, Schulz A, Coldewey M, Dippold W, Balzer JO. D-dimer for risk stratification in haemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Advances in medical sciences*. 2015 Sep;60(2):204-10. PubMed PMID: 25847178.
55. Maestre A, Trujillo-Santos J, Visona A, Lobo JL, Grau E, Maly R, et al. D-dimer levels and 90-day outcome in patients with acute pulmonary embolism with or without cancer. *Thrombosis research*. 2014 Mar;133(3):384-9. PubMed PMID: 24438941.
56. Lee Chuy K, Hakemi EU, Alyousef T, Dang G, Doukky R. The long-term prognostic value of highly sensitive cardiac troponin I in patients with acute pulmonary embolism. *Clinical cardiology*. 2017 Dec;40(12):1271-8. PubMed PMID: 29243836.
57. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2015 Jul-Aug;44(4):327-34. PubMed PMID: 25976228.

58. 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*. 2018 Dec 27. PubMed PMID: 30590531.
59. Jimenez D, Lobo JL, Monreal M, Moores L, Oribe M, Barron M, et al. Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: results of the protect study. *Thorax*. 2014 Feb;69(2):109-15. PubMed PMID: 23525079.
60. Klok FA, Van Der Bijl N, Eikenboom HC, Van Rooden CJ, De Roos A, Kroft LJ, et al. Comparison of CT assessed right ventricular size and cardiac biomarkers for predicting short-term clinical outcome in normotensive patients suspected of having acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010 Apr;8(4):853-6. PubMed PMID: 20096002.
61. den Exter PL, Zondag W, Klok FA, Brouwer RE, Dolsma J, Eijsvogel M, et al. Efficacy and Safety of Outpatient Treatment Based on the Hestia Clinical Decision Rule with or without N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Testing in Patients with Acute Pulmonary Embolism. A Randomized Clinical Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016 Oct 15;194(8):998-1006. PubMed PMID: 27030891.
62. Baptista R, Santiago I, Jorge E, Teixeira R, Mendes P, Curvo-Semedo L, et al. One-shot diagnostic and prognostic assessment in intermediate- to high-risk acute pulmonary embolism: the role of multidetector computed tomography. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2013 Jan;32(1):7-13. PubMed PMID: 23245344.
63. Kumamaru KK, George E, Aghayev A, Saboo SS, Khandelwal A, Rodriguez-Lopez S, et al. Implementation and Performance of Automated Software for Computing Right-to-Left Ventricular Diameter Ratio From Computed Tomography Pulmonary Angiography Images. *Journal of computer assisted tomography*. 2016 May-Jun;40(3):387-92. PubMed PMID: 26938697.

64. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2014 Jun;43(6):1678-90. PubMed PMID: 24603813.
65. Cote B, Jimenez D, Planquette B, Roche A, Marey J, Pastre J, et al. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *The European respiratory journal*. 2017 Dec;50(6). PubMed PMID: 29242264.
66. Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, Taute BM, Wienke A, Schramm D, et al. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *European journal of radiology*. 2015 Feb;84(2):332-7. PubMed PMID: 25487818.
67. Ghaye B, Ghuysen A, Willems V, Lambermont B, Gerard P, D'Orio V, et al. Severe pulmonary embolism: pulmonary artery clot load scores and cardiovascular parameters as predictors of mortality. *Radiology*. 2006 Jun;239(3):884-91. PubMed PMID: 16603659.
68. Nural MS, Elmali M, Findik S, Yapici O, Uzun O, Sunter AT, et al. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of acute pulmonary embolism and right ventricular dysfunction. *Acta radiologica*. 2009 Jul;50(6):629-37. PubMed PMID: 19488895.
69. Aviram G, Cohen D, Steinvil A, Shmueli H, Keren G, Banai S, et al. Significance of reflux of contrast medium into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiogram. *The American journal of cardiology*. 2012 Feb 1;109(3):432-7. PubMed PMID: 22074991.
70. Staskiewicz G, Czekajska-Chehab E, Uhlig S, Przegalinski J, Maciejewski R, Drop A. Logistic regression model for identification of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism by means of computed tomography. *European journal of radiology*. 2013 Aug;82(8):1236-9. PubMed PMID: 23473781.
71. Liu YY, Li XC, Duan Z, Yuan YD. Correlation between the embolism area and pulmonary arterial systolic pressure as an indicator of pulmonary arterial hypertension in patients with acute pulmonary thromboembolism. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2014;18(17):2551-5. PubMed PMID: 25268104.

72. Bhave NM, Visovatti SH, Kulick B, Kolias TJ, McLaughlin VV. Right atrial strain is predictive of clinical outcomes and invasive hemodynamic data in group 1 pulmonary arterial hypertension. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2017 Jun;33(6):847-55. PubMed PMID: 28168563. Pubmed Central PMCID: 5645792.



