

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**SAĞ VENTRİKÜL YÜKLENMESİ OLAN VE OLMAYAN
AKUT PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA
KARDİYAK VE NON-KARDİYAK LABORATUVAR TETKİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MUHAMMET ŞENCAN

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**SAĞ VENTRİKÜL YÜKLENMESİ OLAN VE OLMAYAN
AKUT PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA
KARDİYAK VE NON-KARDİYAK LABORATUVAR TETKİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MUHAMMET ŞENCAN

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MURAT PEKDEMİR

14.03.2024, GOKAEK-2024/06.21

2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	IV
KISALTMA DİZİNİ	V
ÇİZELGELER DİZİNİ	X
ÇİZİMLER DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pulmoner Emboli	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	4
2.1.2.1. Kalıtsal Risk Faktörleri	4
2.1.2.2. Edinilmiş Risk Faktörleri	5
2.1.3. Patofizyoloji	6
2.1.4. Klinik Özellikler	10
2.2. Sağ Ventrikül Yüklenmesi	12
2.2.1. Epidemiyoloji	14
2.2.2. Etiyoloji	15
2.2.3. Patofizyoloji	16
2.2.4. Klinik Önemi	18
2.3. Sağ Ventrikül Yüklenmesinin Tanısı	19
2.3.1. Sağ Ventrikül Yüklenmesi Göstergesi Olan Kardiyak Laboratuvar Tetkikleri	19
2.3.1.1. Troponin	19
2.3.1.2. Natriüretik Peptid	21
2.3.2. Sağ Ventrikül Yüklenmesi Göstergesi Olan Non-kardiyak Laboratuvar Tetkikleri	22
2.3.2.1. D-dimer	22
2.3.2.2. Kan Üre Azotu ve Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı	23
2.3.2.3. Serum Kreatinini	24

2.3.2.4. Sodyum	25
2.3.2.5. C-reaktif Protein	25
2.3.2.6. Laktat	25
2.4. Pulmoner Embolide Tanı, Klinik Değerlendirme ve Prognoz	26
2.4.1. Arter Kan Gazı	27
2.4.2. Laboratuvar Tetkikleri	27
2.4.3. Elektrokardiyografi	27
2.4.4. Ekokardiyografi	28
2.4.5. Akciğer Grafisi	29
2.4.6. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi	30
2.4.7. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi	31
2.4.8. Akciğer Sintigrafisi	32
2.5. Pulmoner Embolide Tedavi Yaklaşımları	32
2.5.1. Hemodinamik ve Solunumsal Destek Tedavisi	35
2.5.2. Antikoagülan Tedavi ve Sistemik Trombolitik Tedavi	35
2.5.3. Vena Kava İnferior Filtresi	37
2.5.4. Perkütan ve Cerrahi Embolektomi	37
2.6. Sağ Ventrikül Yüklenmesi Olan Akut Pulmoner Emboli Hastalarının Tedavisi.	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	55
6. KISITLILIKLAR	62
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
8. ÖZET	64
9. ABSTRACT	66
10. EK	68
10.1. Olgu Rapor Formu	68
10.2. Etik Kurul Onam Formu	72
11. KAYNAKLAR	75

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık sürecinde desteğini her zaman hissettiğim, tez konusu araştırma aşamasından tez sınavı gününe kadar tüm sorularıma anlayışla cevap veren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat PEKDEMİR'e,

Tez çalışması sürecine katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sevtap DOĞAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Serkan YILMAZ'a, Sayın Prof. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN'a, Sayın Prof. Dr. Elif YAKA'ya ve Sayın Doç. Dr. İbrahim Ulaş ÖZTURAN'a,

Tez çalışması sürecine katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli meslektaşım Dr. Mehmet Akif CANKORUR'a,

Tanıştığımız günden beri olduğu gibi asistanlık sürecinde de maddi ve manevi her türlü desteğini hissettiren, her zaman yanımda olan çok muhterem eşim Uzm. Dr. Ayşe ŞENCAN'a,

Varlıklarıyla hayatıma yaşama sevinci katan, maalesef asistanlık sürecinde babalık görevimi tam olarak yerine getiremediğim için değerli çocukluklarından özür dilediğim biricik kızım Elif ŞENCAN'a ve biricik oğlum Ömer ŞENCAN'a,

Her zaman yanımda olduklarını hissettiğim anneme, babama ve kardeşlerime,

Kocaeli Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda asistan olarak beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm meslektaşlarıma,

Kocaeli Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nın değerli personellerine tüm kalbimle teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

DR. MUHAMMET ŞENCAN

KISALTMA DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABH: Akut Böbrek Hasarı

AF: Atriyal Fibrilasyon

AFR: Akut Faz Reaktanı

AKG: Arter Kan Gazı

AKS: Akut Koroner Sendrom

AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü

ANP: Atriyal Natriüretik Peptid

Ao: Aort

aOR: Düzeltilmiş Odds Ratio (*adjusted Odds Ratio*)

APE: Akut Pulmoner Emboli

ASD: Atriyal Septal Defekt

AST: Aspartat Aminotransferaz

BNP: Beyin Natriüretik Peptid

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

BUN: Kan Üre Azotu (*Blood Urea Nitrogen*)

CKD-EPI: Kronik Böbrek Hastalığı-Epidemiyoloji İş Birliği (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*)

CO: Kardiyak Output (*Cardiac Output*)

CRP: C-Reaktif Protein

cTn: Kardiyak Troponin (*cardiac Troponin*)

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

DKY: Dekompanse Kalp Yetmezliği

DM: Diyabetes Mellitus

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DOAK: Direkt Etkili Oral Antikoagulan

DVT: Derin Ven Trombozu

EAA: Eğri Altındaki Alan

ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı (*estimated Glomerular Filtration Rate*)

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

FAC: Fraksiyonel Alan Değişimi (*Fractional Area Change*)

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (*United States Food and Drug Administration*)

GA: Güven Aralığı

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HFNC: Yüksek Akımlı Nazal Kanül (*High-Flow Nasal Cannula*)

HFpEF: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (*Heart Failure with preserved Ejection Fraction*)

HFrEF: Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (*Heart Failure with reduced Ejection Fraction*)

HIT: Heparin ilişkili Trombositopeni

hs-cTn: Yüksek Hassasiyetli Kardiyak Troponin (*high-sensitivity cardiac Troponin*)

hs-cTnI: Yüksek Hassasiyetli Kardiyak Troponin I (*high-sensitivity cardiac Troponin I*)

hs-cTnT: Yüksek Hassasiyetli Kardiyak Troponin T (*high-sensitivity cardiac Troponin T*)

HT: Hipertansiyon

H-FABP: Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (*Heart-Type Fatty Acid Binding Protein*)

IQR: Çeyrekler Aralığı (*InterQuartile Range*)

İSVO: İskemik Serebro Vasküler Olay

KAH: Koroner Arter Hastalığı

kDa: Kilodalton

KDU: Kompresyon Doppler Ultrasonografi

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KPR: Kardiyopulmoner Resüsitasyon

KTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

KY: Kalp Yetmezliği

LBBS: Sol Dal Bloğu (*Left Bundle Branch Block*)

LV: Sol Ventrikül (*Left Ventricle*)

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (*Left Ventricular Ejection Fraction*)

MDRD: Renal Hastalıkta Diyet Modifikasyonu (*Modification of Diet in Renal Disease*)

MI: Miyokard İnfarktüsü

mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

MV: Mekanik Ventilator

NT-proBNP: Amino-Terminal Prohormon Beyin Natriüretik Peptid

OKS: Oral Kontrasepsiyon

OR: Olasılık Oranı (*Odds Ratio*)

P: Olasılık (*Probability*)

PAH: Pulmoner Arteryal Hipertansiyon

PAP: Pulmoner Arteryal Basınç (*Pulmonary Arterial Pressure*)

PE: Pulmoner Emboli

PESI: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (*Pulmonary Embolism Severity Index*)

PH: Pulmoner Hipertansiyon

proBNP: Prohormon Beyin Natriüretik Peptid

PVR: Pulmoner Vasküler Direnç (*Pulmonary Vascular Resistance*)

PY: Pulmoner Kapak Yetmezliği

QS: Qanadli Skoru

R: Referans

RBBB: Sağ Dal Bloğu (*Right Bundle Branch Block*)

ROC: Alıcı Çalışma Karakteristiği (*Receiver Operating Characteristic*)

rt-PA: Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü (*recombinant tissue Plasminogen Activator*)

RV: Sağ Ventrikül (*Right Ventricle*)

RVEF: Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (*Right Ventricul Ejection Fraction*)

RVSP: Sağ Ventrikül Sistolik Basıncı (*Right Ventricul Systolic Pressure*)

RVY: Sağ Ventrikül Yüklenmesi (*Right Ventricul Overload*)

SD: Standart Sapma (*Standard Deviation*)

SH: Standart Heparin

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SKY: Sağ Kalp Yetmezliği

sPESI: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (*simplified Pulmonary Embolism Severity Index*)

SpO2: Arteryal Kan Oksijen Satürasyonu (*Arterial Blood Oxygen Saturation*)

SVO: Serebro Vasküler Olay

TA: Tansiyon Arteryal

TAPSE: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*)

TDP: Taze Donmuş Plazma

TEE: Transözofageal Ekokardiyografi

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

TY: Triküspit Kapak Yetmezliği

UD: Uygulanabilir Değil

UFH: Unfraksiyone Heparin

VKI: Vena Kava İnferiyor

VSD: Ventriküler Septal Defekt

VTE: Venöz Tromboemboli

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Pulmoner emboli hastalarının semptomları ve klinik bulguları	10
Çizelge 2. Wells pulmoner emboli klinik tahmin skoru	11
Çizelge 3. Sağ ventrikül yetmezliğinin en sık nedenleri	15
Çizelge 4. Pulmoner emboli hastalarında görülebilen akciğer grafisi bulguları	30
Çizelge 5. Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (sPESI)	33
Çizelge 6. Hasta gruplarına ait temel demografik veriler	44
Çizelge 7. Hastaların laboratuvar değerleri	47
Çizelge 8. Hastaların Wells skoru, sPESI, EKO ve Qanadli skoru analizi	48
Çizelge 9. Hastalara acil serviste uygulanan tedaviler ve hasta sonlanımları	49
Çizelge 10. Pulmoner emboli hastalarında sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede laboratuvar parametrelerinin kesme değerlerini gösteren ROC analizi	50
Çizelge 11. Pulmoner emboli hastalarında sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede laboratuvar değerlerinin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi	53
Çizelge 12. Pulmoner emboli tanılı hastalarda sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede kardiyak biyobelirteçlerin persantil aralıklarına göre lojistik regresyon analizi	54

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1. Pulmoner embolinin patofizyolojisi	7
Çizim 2. Akut pulmoner embolide hemodinamik kollaps ve ölüme neden olan etkenler	9
Çizim 3. Normal ve artmış pulmoner arteriyal basıncı olan hastada sağ ve sol ventrikülün kısa eksen görünümü	13
Çizim 4. Akut pulmoner embolide hemodinamik çöküşe ve ölüme neden olan temel faktörler	18
Çizim 5. Qanadli skorunun şematik diyagramı	31
Çizim 6. Akut pulmoner embolide risk değerlendirmesine göre önerilen tedavi protokolü	34
Çizim 7. Masif pulmoner emboli hastasında tedavi protokolü	39
Çizim 8. Hasta akış şeması	43
Çizim 9. Pulmoner emboli hastalarında sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede kardiyak biyobelirteçlerin ve Qanadli skorunun ROC eğrisi ve nokta analizi.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arter veya dallarının tümör hücresi, trombus, yağ veya hava gibi başka bir odaktan kaynaklanan nedenlerle tıkanmasıyla ortaya çıkan morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır.¹ Ölümün kardiyovasküler (miyokard infarktüsü ve inmeden sonra) üçüncü en yaygın nedenidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 600.000'den fazla vakanın meydana geldiğine inanılmaktadır.¹ PE'nin spesifik klinik semptomları ve laboratuvar bulguları olmaması nedeniyle tanısını koymak zor olabilir.² PE'nin semptomlarını, klinik seyrini ve tedavi protokolünü belirleyen temel faktör sağ ventrikül yüklenmesi (RVY) ve buna bağlı gelişen hipotansiyonun var olup olmamasıdır.³ PE hastalarının yaklaşık %45'inde RVY görülmektedir.¹ RVY olan hastalarda hastane içi mortalite gelişme riski yüksektir. RVY, ekokardiyografi (EKO) gibi non-invaziv yöntemlerle tespit edilebileceği gibi kontrastlı bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) gibi invaziv görüntüleme yöntemleriyle de tespit edilebilir.²

Son zamanlarda PE hastalarında RVY'nin tespiti için kardiyak ve non-kardiyak laboratuvar tetkiklerinin etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. Kardiyak troponinler (cTn) ve beyin tipi natriüretik peptidler (BNP), PE hastalarında RVY'yi tahmin etmede etkinliği araştırılan kardiyak kökenli laboratuvar tetkiklerindendir.⁴ Bazı çalışmalarda yüksek hassasiyetli kardiyak troponin I (hs-cTnI) veya yüksek hassasiyetli kardiyak troponin T (hs-cTnT) kesme değerinin belirlenmesinin akut pulmoner emboli (APE) hastalarında risk değerlendirmesi için bir araç olduğu belirtilmiştir.⁵ Bazı çalışmalar, artmış yüksek hassasiyetli kardiyak troponinin (hs-cTn) advers olaylar ve mortalite için yüksek negatif öngörü değeri olan bağımsız prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürerken,^{2,5} bazıları da yükselmemiş hs-cTn'nin tek başına veya bir risk değerlendirme aracıyla kombinasyon halinde iyi sonlanımlı bir klinik gidişe sahip düşük riskli hastaları tanımlamada mükemmel performans gösterdiğini göstermiştir.⁴ Tansiyonu normal olan APE hastalarında BNP veya N-terminal prohormon beyin natriüretik peptidin (NT-proBNP) mortaliteyi tahmin etmede düşük özgüllüğe ve olumsuz sonuçları tahmin etmede yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir.^{2,3} Yapılan birçok çalışmaya rağmen cTn ile BNP'nin eş zamanlı uygulanmasına ilişkin veriler sınırlıdır.⁴ Bu nedenle, yüksek

hassasiyetli kardiyak troponinin RVY tanısında kullanımı konusunda fikir birliğine varmak için daha fazla araştırma ve klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu görünmektedir.

Son çalışmalar, daha agresif bir tedavi ile daha yüksek fayda sağlayacak olumsuz sonuçlar açısından artmış risk altındaki orta-yüksek riskli pulmoner emboli grubunu tanımlamaya çalışmıştır.² RVY ve miyokardiyal hasar belirteçlerini birleştiren mevcut yaklaşımlar, daha çok primer trombolitik tedavi ihtiyacını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Hastaların dolaşım ve perfüzyonunun yeterliliği için multisistemik bir yaklaşım gerekmektedir. Bu amaçla, non-kardiyak özelliğe sahip biyokimyasal tetkikler veya elektrolitler ile RVY arasındaki korelasyon da araştırılmalıdır. Araştırma sonucu, kötü sonuçlanımlarla ilişkisi tespit edilen belirteçler hastaların klinik takibinde de yön gösterici olacaktır. Bu amaçla; sodyum (Na)⁶, laktat⁷, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)⁴, kan üre nitrojeni (BUN)⁴, kreatinin⁴, D-dimer⁸ ve C-reaktif protein (CRP)⁹ başta olmak üzere birçok laboratuvar tetkikinin APE hastalarının risk değerlendirmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür. Fakat, yapılan çalışmalarda, RVY ile bu tetkikler arasındaki ilişkiye dair kanıtlar çelişkilidir. Sonuç olarak, pulmoner emboli hastalarında kardiyak ve non-kardiyak laboratuvar tetkiklerinin düzeyleri ile RVY arasında ilişki halen belirsizliğini korumaktadır

Bu çalışmanın amacı, akut pulmoner emboli hastalarında sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmek için kardiyak ve non-kardiyak laboratuvar tetkiklerinin tanısal değerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Emboli

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arter ağacında herhangi bir seviyede trombus, tümör hücresi, yağ veya hava ile tam ya da kısmi olarak tıkanma olarak tanımlanır ve tıkanmanın distalinde kan akışı engellenir.^{1,3} Pulmoner emboli ve derin ven trombozu (DVT), venöz tromboembolik hastalık kategorisinde yer alır. PE, en sık olarak sistemik bir kan damarındaki trombozdan kaynaklanır ve bu kaynak genellikle alt ekstremitenin derin bir veninde görülür.¹⁰

2.1.1. Epidemiyoloji

Venöz tromboembolizm (VTE), yılda yaklaşık 10 milyon vaka ve buna bağlı önemli morbidite ve mortalite ile dünya çapında önemli bir hastalık yükünü oluşturur.¹¹ Toplumda yıllık PE insidansı 1.000 kişide 1'dir; ancak, bu, yaşla birlikte keskin bir artış göstererek 40-49 yaş arası 1.000 kişide 1,4'ten 80 yaş ve üzeri 1.000 kişide 11,3'e yükselmektedir.²²⁻²⁴ VTE orantısız bir şekilde yaşlı nüfusu etkilemektedir ve 70 yaşın üzerindeki kişilerde VTE insidans oranları 45-69 yaş arasındakilerden 3 kat ve 20-44 yaş arasındakilerden de 3,2 kat daha fazladır.¹² VTE insidansındaki bu yaşa bağlı artış, büyük ölçüde PE yükündeki orantısız artışa bağlanmaktadır.^{10,13} Tekrarlayan VTE, insanların %30'unda görülmekte, bu da atak oranını daha yüksek hale getirmekte ve 1.000 kişide 30'a kadar çıkmaktadır.¹⁴ Irkın VTE insidansı üzerindeki etkisi belirsizdir; ancak, insidans beyaz ve Afro-Amerikan popülasyonlarda daha yüksek, Asyalılar ve Amerikan yerlilerinde daha düşük olabilir.¹⁴

Türkiye’de, 2022 yılında yayınlanan Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistiği Yıllığı’na göre, solunum sistemi hastalıklarına bağlı ölüm oranı yıllık %13 olarak seyretmektedir. Fakat, pulmoner emboli ile ilgili veri bulunmamaktadır.¹⁵

Genel olarak, erkeklerde VTE insidansı kadınlardan biraz daha yüksektir; ancak, denge yaş kategorilerine göre değişmektedir.³ 45 yaşın altındaki veya 80 yaşın üzerindeki kadınlar arasında VTE insidansı, erkeklerden daha yüksektir. Yaş ve cinsiyet ile olan bu birliktelik muhtemelen genç yaşta östrojen ve gebelikle ilgili risk faktörleri ve ileri

yaşlarda kadınların daha uzun yaşam beklentisi ile ilgilidir. Vital kayıt verileri, 15-55 yaş ve 80 yaş üstü kadınların erkeklere kıyasla pulmoner emboliye bağlı ölüm oranlarının daha fazla olduğunu göstermektedir.¹¹ Bu yaş gruplarının her ikisinde de, kadınlarda PE insidansının artmış olması buna katkıda bulunuyor olsa da vaka ölüm oranlarında gerçek cinsiyet ve/veya toplumsal cinsiyet farklılıklarının olup olmadığı henüz belirlenmemiştir. Kayıt çalışmalarından elde edilen veriler, kadınlarda hastane içi ve 30 günlük pulmoner emboliye bağlı mortalitenin daha yüksek olduğunu ortaya koyarken diğer çalışmalarda cinsiyette bir fark gözlenmemiştir.¹⁶

Hastane içi mortalitenin %5-10'u PE'nin doğrudan sonucudur. Bununla birlikte, VTE önemli mortalite ile ilişkilidir. Bir VTE olayının mortalite oranı 30 günde yaklaşık %10'dur. Bu oran, 3 ay içinde %15'e ve 1 yıl içinde %20'ye kadar yükselir.¹⁷⁻²⁰

2.1.2. Etiyoloji

19. yüzyılın ortalarında Rudolph Virchow, kendi adıyla bilinen tromboza neden olan risk faktörleri üçlüsünü (Virchow üçlüsü) tanımlamıştır: Kan akışının bozulması, vasküler endotel hasarı ve hiperkoagülabilité.¹⁷⁻²⁰ Tüm VTE risk faktörleri, altta yatan bu patofizyolojik süreçleri yansıtır ve genellikle VTE yaşayan hastalarda en az bir risk faktörü bulunur.¹⁸ Enfeksiyon, ekstrinsik venöz kompresyon, intravenöz kateterler veya cihazlar veya travma gibi diğer faktörler de trombüs oluşumunu başlatabilir. Risk faktörleri, kalıtsal ve edinsel faktörler olarak ikiye ayrılabilir.¹⁷

2.1.2.1. Kalıtsal Risk Faktörleri

Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu (G20210-A), hiperhomosisteinemi, antifosfolipid sendromu, antitrombin eksikliği, protein C eksikliği ve protein S eksikliği dahil olmak üzere VTE riskini artırdığı bilinen birkaç genetik durum vardır.³

Protein C, protein S ve antitrombindeki eksiklikler nispeten seyrek olmakla birlikte etkilidir ve etkilenenlerde venöz trombozda 5-10 kat artışa neden olabilir.¹⁷ Faktör V Leiden mutasyonu, hiperkoagülabilitéye yol açan daha yaygın bir mutasyondur ve

heterozigotlarda 5 kat, homozigotlarda ise 10 kat artmış VTE riski ile ilişkilidir.²¹

Protrombin gen mutasyonu ise VTE'li hastaların %7'sinde tespit edilebilir ve tromboz riskini 3 kat artırır.²²

2.1.2.2. Edinilmiş Risk Faktörleri

Cerrahi işlem ve travmanın VTE riskini artırdığı bilinmektedir. Özellikle ortopedik cerrahi, kalça veya diz eklemi replasmanı geçiren hastaların yarısında profilaksi olmaksızın VTE gelişmesi ile daha yüksek bir mortalite riski oluşmaktadır.³ Benzer şekilde, travmatik kalça kırığı olan hastalar, hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası VTE açısından daha yüksek risk altındadır.²³ Artan risk, ameliyat sırasında ve sonrasında immobil kalmanın yanı sıra ameliyat sırasında doğrudan venöz yaralanma ve inflamasyondan da kaynaklanabilmektedir. Farmakolojik tromboprofilaksi, mekanik tromboprofilaksiye tercih edilir ve ameliyat sonrası dönemde DVT ve PE insidansını azaltır.²³

Prokoagülan maddelerin üretimiyle ilişkili aktif malignite, VTE riskini 7 kat artırır.²⁴ Hem solid hem de hematolojik malignitelerle ilgili geniş bir popülasyon çalışmasında, hastaların yaklaşık %2'sinde, kanser tanılarında sonraki 2 yıl içinde VTE tanısı konmuş ve en yüksek VTE oranları metastatik kanserlerde ve özellikle pankreas ve kolon kanserinde görülmüştür. Ayrıca, yüksek dereceli tümörü olan hastalar, düşük dereceli tümörü olanlara kıyasla daha yüksek risk altındadır.³² VTE riski, tanıdan hemen sonra veya tedavinin başlamasından sonra en yüksek seviyededir. Daha da önemlisi, kanser remisyona girdiğinde risk azalır.²⁵

Hastaneye yatış, eklem fiksasyonu ve uzun süreli seyahati olan hastalarda başlıca stazın aracılık ettiği artmış VTE riski belgelenmiştir. VTE hastalarının yarısından fazlasında yakın zamanda hastaneye yatış görülmekte olup hastaneye yatış sonrası VTE'nin üçte ikisi hastaneye yatışı takip eden ilk ay içinde, geri kalanı ise sonraki 3 ay içinde meydana gelmektedir.^{19,26} Cerrahi tedavinin olmadığı durumlarda, ortopedik yaralanmaya bağlı eklem hareketsizliği de 72 saatlik bir süre boyunca kontrollere kıyasla VTE riskini 2 kat artırmaktadır.²⁰ Seyahat, VTE için sıklıkla atıfta bulunulan, fakat nispeten nadir bir edinsel faktördür ve 10.000 km'den fazla uçan bir milyon yolcu başına tahmini 4,8 PE vakası

insidansı vardır.²⁷ VTE'nin görülme sıklığı ile seyahat edilen mesafe ve süre arasında doğrudan bir ilişki vardır.²⁸

Doğum sırasında kanama riskini azaltmak için gebelikte doğal bir hiperkoagülabilité durumu mevcuttur. Buna faktör VII, VIII, X, von Willebrand faktörü ve fibrinojendeki artışın yanı sıra edinilmiş aktive protein C direnciyle birlikte protein S'deki azalma aracılık eder.^{29,30} VTE oranı gebelik sırasında 4-5 kat ve doğumdan sonraki 3 ay içinde 20 kat artar.³¹ DVT, PE'den 4 kat daha yaygındır ve PE doğum sonrası daha sık görülür.^{32,33}

Östrojen içeren oral kontraseptifler (OKS), kullanılırken VTE riski 3-4 kat artar. Risk, OKS kullanımının ilk yılında (özellikle ilk 3 ayda) en yüksektir; ancak, daha sonra artmaz ve tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkar. Benzer bir risk artışı, postmenopozal hormon replasman tedavisi ile de ortaya çıkar.³⁴

Antikoagülan ve prokoagülan faktörler arasındaki dengede yaşa bağlı değişiklikler, yaşla birlikte artan VTE eğilimine neden olur.³⁵ Dördüncü ve beşinci on yıllarda VTE'de bir artış vardır; bu artış, 60 yaşın üzerinde daha belirgin hale gelir. Bu, artan yaş ile birlikte azalan hareketlilik, yüksek malignite oranı, obezite ve diğer komorbid hastalık oranlarında artış nedeniyle meydana gelir.³⁶

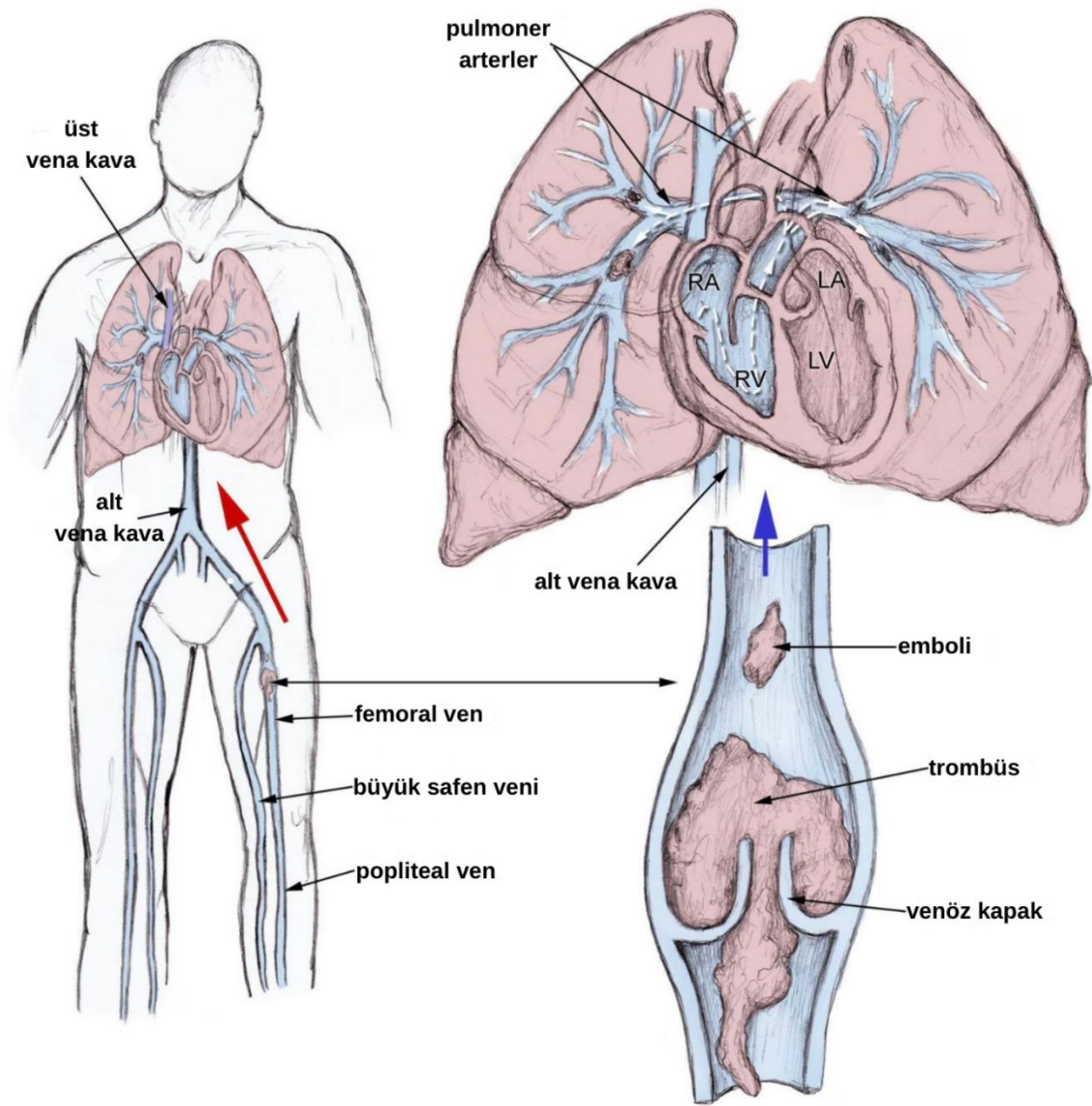
Sigara içmek, daha yüksek VTE oranları ile ilişkili değildir. Tromboza zemin hazırlayan geçici durumlardan biri olmaksızın ortaya çıkan PE olarak tanımlanan provoke edilmemiş PE hastaları, hiperkoagülabilité durumunu ve gizli kanseri gösteren kan faktörlerinin varlığı açısından değerlendirilmelidir. Ancak, bu incelemelerin sonuçları iyileştirdiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.^{8,37}

2.1.3. Patofizyoloji

Ana pulmoner arter, sağ ventrikülden (RV) çıktıktan sonra sağ ve sol pulmoner arter olarak ikiye ayrılır. Her iki pulmoner arter üst lobda 3 lobe dala, orta ve lingual lobda 2 lobe dala ve alt lobda 5 lobe dala ayrılarak toplam 20 tane segmental arter yapısını meydana getirir. Segmental arterler ise daha küçük subsegmental dallara ayrılarak alveoler yapılara ulaşır ve ventilasyon-perfüzyon mekanizmasına katılır.³⁸

Pulmoner embolide trombüsler, esas olarak trombosit, fibrin ve kırmızı kan hücresinden oluşur. PE'lerin yaklaşık %70-80'i alt ekstremité veya pelvisin derin venlerinde trombüs olarak başlarken yaklaşık %6'sı ise üst ekstremitelerin derin venlerinde başlar.³⁹ Bu venöz trombüsler, öncelikle venöz kapak ceplerinde ve diğér varsayılan venöz staz bölgelerinde oluşur (**Çizim 1**). Bir pıhtı diz altı venine veya daha yüksekine yayılırsa veya dizin üzerinde oluşursa emboli riski artar.³⁹

Çizim 1. Pulmoner embolinin patofizyolojisi³⁹

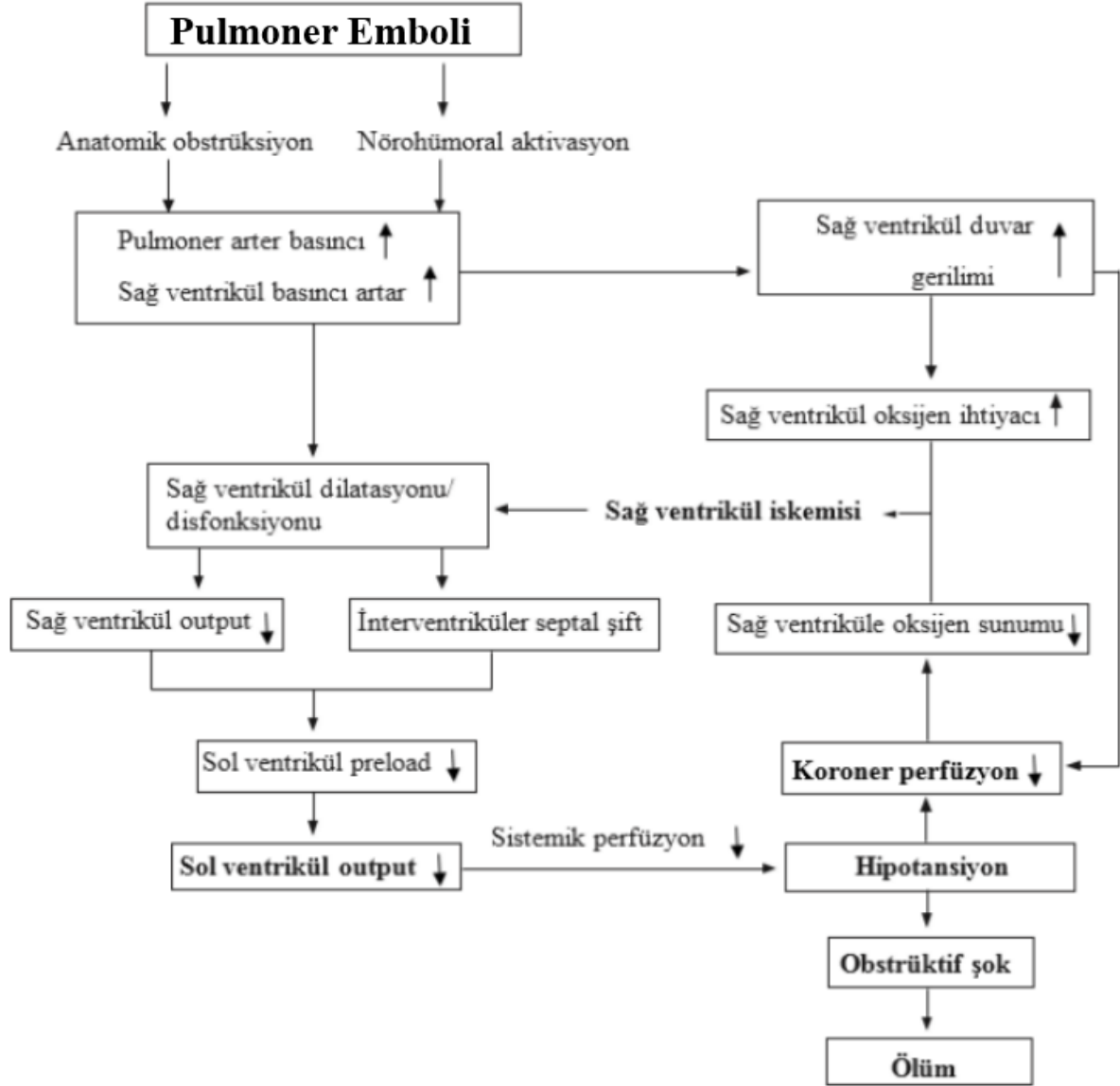


(LA: Sol Atriyum, LV: Sol Ventrikül, RA: Sağ Atriyum, RV: Sağ Ventrikül)

Pulmoner embolide trombüs, genelde tek arteri değil pulmoner vasküler ağacın birçok yerini tutar. Bu tutulumda, alt loblar üst loblardan daha sık etkilenir ve bilateral akciğer tutulumu da yaygındır.³ Büyük trombüsler, ana pulmoner arterde oklüzyon yaparak kardiyovasküler sistemin fonksiyonunu daha çok bozar. Buna eyer embolisi denir. Eyer embolisi, kardiyak ve solunumsal kollapsa daha çok neden olurken daha küçük boyutlu trombüsler, lobar ve segmental arterler gibi daha küçük arterlerde obstruksiyon yapıp alveol içi kanama yaparak klinik sonuç verir.⁴⁰

Pulmoner vasküler oklüzyondan alveolar gaz değişimi etkilenir ve alveolde ventilasyon-perfüzyon bozulur, pulmoner kanlanma azalır, solunumsal ölü boşluk artar ve hipoksemi gelişir. Hipoksi nedenli oluşan hipoperfüzyon serotonin, tromboksan ve histamin gibi medyatörleri açığa çıkarır ve vazospazm, sürfaktan disfonksiyonu, hipokapni ve respiratuvar alkaloz gelişir. Sonuç olarak, trombüsün tıkamadığı sağlam akciğer dokusunda da kanlanma azalır ve solunumsal kollaps gelişir.³ Ayrıca, trombüs ve pulmoner vasküler vazokonstriksiyon nedenli oluşan mekanik tıkanıklık pulmoner vasküler direnci (PVR) artırır. Eğer tıkanıklık pulmoner arter ağacının %30-50'sinden daha fazlaysa pulmoner arteryal basıncı (PAP) ve RV art yükünü artırarak RV çıkışında daralmaya neden olur. Buna bağlı olarak da RV'de dilatasyon, interventriküler septumun düzleşmesi veya sola eğilmesiyle sonuçlanan sağ ventrikül yüklenmesi meydana gelir. RVY, sol ventrikül preloadunu ve kardiyak outputu (CO) azaltarak kardiyak kollapsa neden olur (**Çizim 2**). PE'ye verilen hemodinamik yanıt, oklüzyonun boyutuna ve önceden var olan kronik sağ kalp yetmezliği ve sol kalp yetmezliğinin varlığına bağlıdır.⁴¹

Çizim 2. Akut pulmoner embolide hemodinamik kollaps ve ölüme neden olan etkenler³



2.1.4. Klinik Özellikler

Pulmoner emboli ile ilişkili semptomlar ve klinik bulgular nonspesifik olduğundan PE'yi tanımak zor olabilir. PE'nin klinik seyri asemptomatikten hemodinamik kollaps ve ölüme kadar değişebilir (**Çizelge 1**).

Çizelge 1. Pulmoner emboli hastalarının başvuru semptomları ve klinik bulguları⁴²

Semptomlar	Klinik Bulgular
Sık görülenler (≥ 50); - Ani başlayan nefes darlığı - Plöretik göğüs ağrısı Orta sıklıkta görülenler (%16-49); - Öksürük - Baş dönmesi, bayılma, bayılayazma - Bacakta şişlik, ağrı Nadir görülenler (≤ 15); - Yavaş başlangıçlı nefes darlığı - Yatarken olan nefes darlığı - Kanlı balgam - Anjinal vasıflı göğüs ağrısı - Çarpıntı - Fenalık hissi	- Takipne - Taşikardi - Hipotansiyon - Anksiyete - Ateş - Bacakta şişlik, hassasiyet - Ronküs - Wheezing - Sağ ventrikül yetmezliği bulguları (boyun ven dilatasyonu, S3 kalp sesi ...)

APE şüpheli hastalarda ön tanı çokluğu nedeniyle hayati önem taşıyan APE tanısını koymak ya da ekarte etmek için Wells skoru (**Çizelge 2**), modifiye Geneva skoru, pulmoner emboli dışlama kuralları (PERC skoru) veya YEARS skoru gibi klinik olasılık skorlamaları kullanılabilir.⁴²

PE, klinik bulgulara ve erken mortalite riskine göre göre üç gruba ayrılabilir; masif veya yüksek riskli PE, submasif veya orta riskli PE ve nonmasif veya düşük riskli PE. Masif pulmoner emboli olarak adlandırılan en ağır klinik tabloda hipotansiyon, şok veya

kardiyopulmoner arrest ile sonuçlanan akut RVY vardır. Submasif pulmoner embolide ekokardiyografi (EKO) ile RV dilatasyonu ve/veya hipokinezi gibi disfonksiyon bulguları varken klinikte hipotansiyon mevcut değildir. Nonmasif pulmoner emboli ise, genel olarak rastlantısal olarak saptanan pulmoner emboli mevcut olup pulmoner embolinin klinik bulguları ve EKO'da RVY bulguları yoktur.³ Ayrıca, PE sınıflandırması; düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak da yapılabilir. Bu sınıflandırmalar, pulmoner embolinin yönetiminde önemlidir.

Çizelge 2. Wells pulmoner emboli klinik tahmin skorlaması⁴²

Bulgular	Puan
Derin ven trombozu semptom ve bulgusu var	3,0
En olası tanı pulmoner emboli	3,0
Taşikardi (≥ 100 /dakika)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon, cerrahi işlem öyküsü	1,5
Pulmoner emboli veya derin ven trombozu öyküsü	1,5
Hemoptizi varlığı	1,0
Malignite öyküsü	1,0
Toplam Puan: <2 puan → Düşük klinik olasılık 2,0-6,0 puan → Orta klinik olasılık >6,0 puan → Yüksek klinik olasılık	

Semptomların belirgin başka bir nedeni olmaksızın göğüs ağrısı veya dispnesi olan hastalarda PE'den şüphelenilmelidir. Acil servise başvuran hastaların yaklaşık %5-10'u birincil semptom olarak göğüs ağrısı ve nefes darlığı bildirmektedir.⁴³ PE, nedeni açıklanamayan senkop olarak da ortaya çıkabilir. Senkoplu yaklaşık 20.000 hastayı içeren 2 çok merkezli prospektif kohort çalışmasında, 30 günlük genel PE insidansı %0,6 (%95 GA: %0,5-0,8) ve %2,2 (%95 GA: %1-4) olarak bulunmuştur.^{45,57} Taşikardi, hemoptizi ve DVT klinik bulguları daha yüksek PE olasılığı ile ilişkilidir.^{57,58} PE'ye özgü belirti veya semptomları olmayan hastalarda tanısal değerlendirmelerin bir parçası olarak yapılan göğüs görüntülemesinde tesadüfen PE tespit edilebilir.⁴⁴

PE yüksek mortalite oranına sahip olduğundan, klinisyenler PE olasılığı düşük olsa bile PE için tanısal değerlendirmeler başlatabilir. Sonuç olarak, PE için tanısal değerlendirme yapılan Avrupa'daki kişilerin %10'undan azında ve ABD'deki kişilerin %5'inden azında PE tanısı konmaktadır.⁴⁵⁻⁴⁸

2.2. Sağ Ventrikül Yüklenmesi

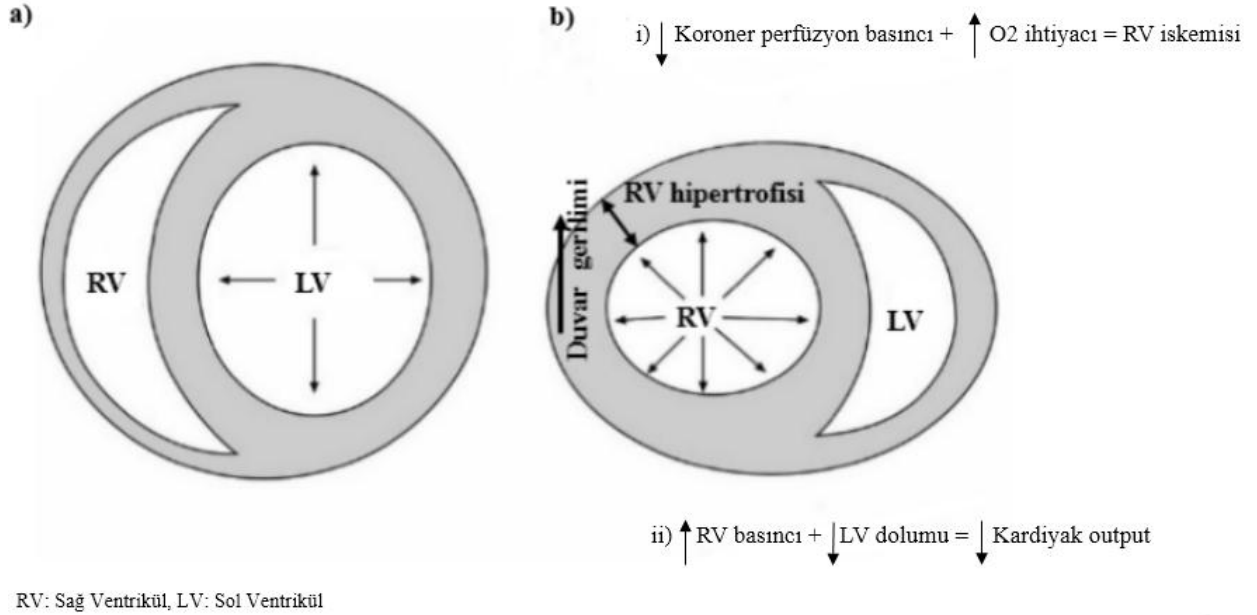
Pulmoner kan dolaşımı, pulmoner arteryal basıncı fazla yükseltmeden RV atım hacminde 3-4 kat artışa imkân veren kapasitesi yüksek, fakat direnci düşük bir sistemdir. Sol ventrikül (LV), yapısını oluşturan lifler birbirine paralel olarak dizildiğinden yüksek afterloadu tolere edebilir. RV lifleri ise ardışık dizilim yapısındadır. RV'nin yapısı hilal şeklinde, serbest duvarı daha ince ve hacim/yüzey oranı daha düşüktür (**Çizim 3**).⁴⁹ RV'nin sahip olduğu hilal yapısı artan afterloada daha düşük tolerans göstermesine neden olur ve akut afterload artışı RV dilatasyonu ve sarkomerlerinin yapısının bozulmasına ve sonuçta RVY'ye neden olur.⁵⁰

RVY, RV'nin dolma veya kanı dışarı atma yeteneğini engelleyen herhangi bir yapısal veya fonksiyonel kardiyovasküler bozukluktan kaynaklanabilen karmaşık bir klinik sendromdur. RVY'nin başlıca klinik belirtileri şunlardır:

- (1) Periferik ödem, asit ve anazarka gibi durumlardan kaynaklanabilecek sıvı tutulumu,
- (2) Egzersiz intoleransı ve yorgunluğa yol açabilecek düşük sistolik rezerv veya düşük kardiyak debi,
- (3) Atriyal veya ventriküler aritmiler.

Öte yandan, RVY, kalp yetmezliği belirtileri veya semptomlarına atıfta bulunmaksızın dolum veya kasılma anormalliklerini ifade eder.

Çizim 3. Normal (A) ve artmış pulmoner arteryal basıncı olan hastada (B) sağ ve sol ventrikülün kısa eksen görünümü⁴⁹



Pulmoner arteryal hipertansiyonda (PAH) RV art yükü, pulmoner vasküleritenin ilerleyici yeniden şekillenmesi ve proliferasyonu nedeniyle artar. RV adaptasyon mekanizmaları başlangıçta yeterli olsa da basınç aşırı yüklenmesindeki ilerleyici artışlar neredeyse kaçınılmaz olarak RVY ve ölüme yol açar.⁵¹ Akciğer nakli dışında küratif bir tedavi mevcut değildir. Mevcut vazodilatörler, yalnızca kısmi bir art yük azaltımı sağlayabilir; ancak, genellikle RVY'yi önlemek için yeterli olmaz. Oluşan RVY nedenli mortalite kaçınılmaz olup ortalama yaşam beklentisi 7 yıl kadardır.⁵²

İlginç bir şekilde, RV adaptasyonundan RVY'ye kadar geçen süre, basınç aşırı yükünden bağımsız olarak geniş bir heterojenlik gösterir.⁵³ Bu gözlem, PAH'ta RV'nin kaderini belirleyenin basınç aşırı yükünün miktarından ziyade RV'nin tepkisi olduğunu göstermektedir.

2.2.1. Epidemiyoloji

Avrupa CHARITEM kaydında akut dekompanse kalp yetmezliği (DKY) yatışlarının %2,2'sinde klinik belirtilerin sağ kalp yetmezliği (SKY) ile uyumlu olduğu, bununla birlikte bu hastaların beşte birinden fazlasında SKY'nin akut sol ventrikül yetmezliğine sekonder olduğu tespit edilmiştir.⁵⁴

Birkaç çalışma, kalp yetmezliği (KY) ile korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) olan hastalarda SKY prevalansını çoğunlukla eko-kardiyografik parametreler kullanarak değerlendirildiğini bildirmiştir. EKO ile RV fonksiyonunun değerlendirmesinde global kantitatif olarak RV fraksiyonel alan değişimi (FAC) ve RV ejeksiyon fraksiyonu (RVEF), bölgesel değerlendirmede ise triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE, normal TAPSE >16 mm) yöntemi kullanılabilir. ⁵⁵ Shah ve ark. HFpEF'li 673 hasta kohortunda SKY'yi değerlendirdiğinde; eğer FAC kesme değeri <%35 olarak kullanılırsa hastaların %4'ünde, FAC <%40 alınırsa hastaların %11'inde ve FAC <%45 olarak alındığında %31'inde SKY bulunduğunu belirtmiştir. ⁵⁶ Diğer, daha küçük çalışmalarda FAC (kesme değeri %35-45 alındı) kullanılarak SKY prevalansı daha yüksek bulunmuştur. ^{57,58} TAPSE kullanılarak SKY'yi tanımlayan çalışmalarda (kesme değeri 15-16 mm alındı) HFpEF'li SKY prevalansı %40-49 bulunmuştur. ⁵⁹ TAPSE kullanılarak daha yüksek SKY prevalansının olması, uzunlamasına fonksiyonun SKY için iki boyutlu FAC'den daha duyarlı bir işaretçi olduğunu düşündürmektedir.

RVY'nin prevalansı ve şiddeti, sol ventrikül sistolik ejeksiyon fonksiyonu ile ilişkilidir. HFpEF ve azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFrEF) kohortlarındaki 100 hasta arasında yapılan bir çalışmada, RVY prevalansının bu popülasyonda HFpEF kohortunda %50 ve HFrEF kohortunda %73 olduğu bulundu. RVY'nin prevalansı kötüleşen sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile artmaktadır. ⁶⁰ Ayrıca, RVY'nin şiddeti daha düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile kötüleşirken, HFpEF'li hastalar HFrEF'li hastalara göre daha hafif bir derecede RVY'ye sahiptir. ⁵⁹

Sol kalp yetmezliği olan hastalarda RVY'nin prevalansı, iskemik olmayan kardiyomiyopatilerde iskemik kardiyomiyopatilere kıyasla daha fazladır. Bu bulgu, genetik yatkınlığı olan iskemik olmayan kardiyomiyopati hastalarında daha yüksek sıklıkta veya primer RV miyokardiyal disfonksiyonu sonucu olabilir. ⁶¹ Bazı çalışmalarda bu farklılık

çarpıcı olabilir; örneğin, LVEF'si %45'ten az olan 153 hastanın olduğu bir çalışmada, invaziv ventrikülografi ile belirlenen RVY (RVEF <%35) iskemik hastaların %16'sında ve iskemik olmayan hastaların %65'inde bulunmuştur.⁶²

2.2.2. Etiyoloji

RVY'ye neden olabilecek kardiyak ve ekstra-kardiyak birçok patolojik durum mevcuttur. Bu patolojiler, aşırı basınç yüklenmesi ve/veya aşırı hacim yüklenmesi ile RVY'ye neden olur. Bu nedenler arasında en yaygını kronik sol kalp yetmezliği iken pulmoner hipertansiyon (PH) ise RVY'nin diğer önemli bir nedenidir. 2003 yılında kabul edilen pulmoner hipertansiyonun revize edilmiş bir sınıflandırmasında pulmoner emboli, PH'nin en sık nedenlerinden birisi olarak gösterilmiştir.⁶³ RVY'ye neden olan başlıca hastalıklar **Çizelge 3**'te verilmiştir.

Çizelge 3. Sağ ventrikül yetmezliğinin en sık nedenleri⁶⁴

1. Basınç yüklenmesi • Sol kalp yetmezliği (en sık) • Pulmoner emboli • Pulmoner hipertansiyon 2. Hacim yüklenmesi 3. Miyokard iskemisi veya infarktüsü 4. Kardiyomiyopatiler 5. Kalp kapak hastalıkları 6. Konjestif perikardit	7. Konjenital hastalıklar • Ebstein anomalisi • Fallot tetralojisi • Büyük arterlerin transpozisyonu • Eisenmenger sendromu 8. Diğer nedenler • Kardiyak cerrahi sonrası • Sepsis • Akut respiratuar distres sendromu
---	---

RVY, genellikle ya RV art yükünde büyük bir artış ya da RV kontraktilitesinde azalma ile birlikte RV art yükünde bir artış gerektirir. Atriyal septal defekt (ASD), triküspit kapak yetmezliği (TY) veya pulmoner kapak yetmezliğinden (PY) kaynaklanan hacim aşırı

yüklenmesi, genellikle RVY'nin bir nedeni olarak kabul edilir. Ancak, genel olarak, artmış pulmoner arteriyel basınç yokluğunda bu durum akut olarak RVY'ye neden olmaz.^{65,66} Birçok hasta, ASD'den kaynaklanan yüksek akışları zorlanmadan tolere eder.⁶⁷ Ancak, aynı anda pulmoner akış ve pulmoner basıncı artıran akut ventriküler septal defekt (VSD) gibi durumlar hızla RVY'ye neden olabilir.⁶⁷

Pulmoner hipertansiyon ve RVY, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna atfedilebilir; fakat, yine de başlangıç nedenini belirlemek zordur. RV genişledikçe, interventriküler septum LV'ye doğru kayabilir ve bu da LV dolumunu bozarak LV basınç-hacim ilişkisinde daha yüksek bir noktaya kaymaya neden olur. LV'nin EKO bulgusu daha sonra bozulmuş relaksasyon ile tutarlı hale gelir; ancak, bu, LV'nin miyokard fonksiyonu veya anatomik özelliklerinin doğrudan bir anormalliğinden ziyade interventriküler etkileşimin bir yansımasıdır.⁶⁸ Bu nedenle, LV'nin diyastolik fonksiyon anormalliklerinin öncelikle bir neden mi yoksa RVY'nin bir sonucu mu olduğunu belirlemek önemlidir.

RVY'nin diğer nedenleri, örneğin RV displazisi ve infiltratif kardiyomiyopatiler, nispeten nadirdir; ancak, RVY'nin başka bir etiyolojisi belirlenemediğinde dikkate alınmalıdır.⁶⁴

2.2.3. Patofizyoloji

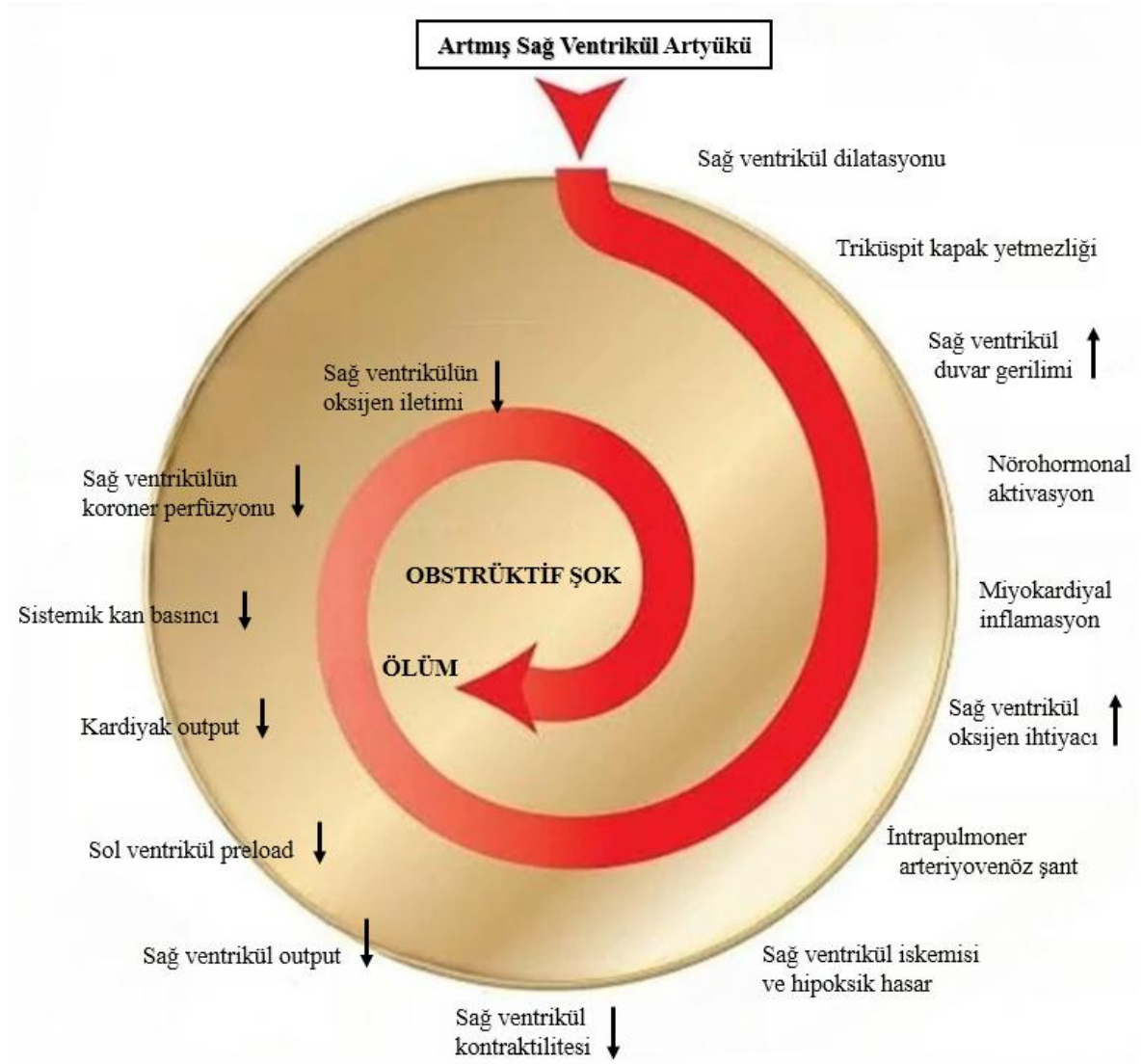
Akut PE'de embolinin büyüklüğü, pulmoner vasküler yatağın obstrüksiyonunun derecesi, salınan vazoreaktif maddelerin fizyolojik reaksiyonu ve kişinin kardiyopulmoner kapasitesi hemodinamiyi belirler.⁴⁹ Sağlıklı bireylerde pulmoner basınç, akciğer arter yatağının %25-30'u tıkanmadan artmaz.⁴⁹ Aynı şekilde, emboli nedenli akciğer arter yatağının %50-75'i akut tıkanığında RVY tablosu gelişmeden pulmoner arteriyel basınç 40 mmHg'ya yükseltilebilirken daha yüksek basınçlarda RVY gelişir.^{49,69,70}

RV, basınç veya hacim aşırı yüklenmesi, iskemi, intrinsik miyokard hastalığı veya perikardiyal kısıtlamaya maruz kalabilir. RV, aşırı basınç yüklenmesine kıyasla aşırı hacim yüklenmesine daha iyi uyum sağlar. ASD ve TY durumlarında, RV uzun süre aşırı hacim yüklenmesini anlamlı bir RV sistolik fonksiyon kaybı olmadan tolere edebilir.⁷¹ Ancak, son araştırmalar uzun süreli aşırı hacim yüklenmesinin, morbidite ve mortalite artışına yol açabileceğini göstermiştir.^{71,72} Aşırı hacim yüklenmesi durumlarının aksine, yetişkinlerde

orta ile şiddetli edinilmiş pulmoner hipertansiyon, sıklıkla RV dilatasyonu ve yetmezliğine yol açar. RV'nin aşırı basınç yüklenmesi aynı zamanda RV iskemisine yol açabilir ve bu durum ventriküler disfonksiyonu daha da kötüleştirebilir.⁷³ Aşırı hacim yüklenmesi durumları ile karşılaştırıldığında, histolojik değişiklikler RV aşırı basınç yüklenmesi durumlarında daha belirgindir. Bu, hem hayvan hem de insan çalışmalarında görülen miyokardiyal bağ dokusunun artan yoğunluğu ile gösterilmiştir.⁷⁴

RV preloadundaki bozulmalar, RV sistolik disfonksiyonuna neden olur. Afterload artışına neden olan hacim ve basınç artışları ise RV duvar gerilim stresini artırır ve RV outputunu azaltır. Sonuçta, RV diyastol sonu basıncı artarak triküspit halkaya zarar verir ve triküspit kapakta yetmezliğe neden olur. Azalan RV outputu, LV'nin preloadunu azaltır ve sistemik dolaşıma giden kardiyak output azalmış olur. Sonuç olarak, hipotansiyon ve hipoperfüzyon gelişir (**Çizim 4**).

Çizim 4. Akut pulmoner embolide hemodinamik çöküşe ve ölüme neden olan temel faktörler²



2.2.4. Klinik Önemi

Pulmoner embolinin prognozu, RVY derecesi ve hemodinamik bozulma ile ilişkilidir. Kardiyojenik şok, PE hastalarının %5'inden azında görülür. Ancak, kardiyojenik şoklu hastaların mortalitesi %25-40 arasında değişir ve kardiopulmoner resüsitasyon (KPR) gerektiren hastalarda bu oran %65-95'e kadar yükselir.^{75,76} Pulmoner vaskülaritenin %50'sinden fazlasının tıkanmış masif PE hastalarının çoğu, klinik olarak kardiyojenik şok

yaşamazlar. Bu nedenle, şok yaşayan hastalara kıyasla çok daha düşük bir mortalite oranına sahiptirler.⁷⁷ Anatomik olarak masif PE tanısı alan hastalar, pulmoner emboli nedenli ölümlerin yalnızca %50'sini oluştururlar. Kalan mortalite ise submasif veya tekrarlayan pulmoner embolilere sahip hastalarda meydana gelir.⁴⁹

Klinik olarak stabil olan hastalarda, RV fonksiyonunun önemli bir prognostik gösterge olduğu görülmektedir. Hemodinamik bozulma olmadan RVY varlığı, RVY olmayan normotansif hastalara kıyasla kısa vadeli ölüm riskini 2-10 kat artırır.⁷⁸⁻⁸⁰

Persistan DVT'ye bağlı olarak tekrarlayan pulmoner emboliler de meydana gelebilir ve hızlı klinik dekompanseasyona yol açabilir. Akut PE hastalarında RVY'nin varlığı, artmış mortalite ve %14 tekrarlayan pulmoner emboli riski taşır.⁸¹ Bu nedenle, başlangıç hemodinamik stabiliteye bakılmaksızın APE kliniğiyle başvuran her hastada RVY varlığına karşı fazla şüpheli olunmalıdır.⁴⁹

2.3. Sağ Ventrikül Yüklenmesinin Tanısı

Akut pulmoner emboli, mortalitesi yüksek ve hemodinamiyi hızla bozabilen bir hastalık olduğundan APE tanısı alan hastalarda RVY ivedilikle araştırılmalıdır. Bu amaçla, hastalarda detaylı bir fizik muayene yapıp RVY için çeşitli laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır; EKO ile RV yapısı ve fonksiyonları değerlendirilmelidir.

2.3.1. Sağ Ventrikül Yüklenmesi Göstergesi Olan Kardiyak Laboratuvar Tetkikleri

Akut pulmoner embolinin neden olduğu hemodinamik bozukluğun ana nedeni RVY'dir. RV'de hem miyokardın artan hacim ve basınç nedenli gerilimi hem de oluşan hipoperfüzyon nedenli miyokarddan birçok biyomarker salınmaktadır.⁴

2.3.1.1. Troponin

Kardiyak troponinler, miyokardiyal hücre hasarının en hassas ve spesifik biyomarkerları olup mikroskobik miyokardiyal nekrozu yansıtır.⁸² Yükselmiş troponin seviyeleri, akut

miyokard infarktüsü (AMI) olan hastalarda ve akut koroner sendromsuz kritik hastalarda olumsuz sonuçları öngörür.⁸³

Troponin, çizgili kasın ince filamentinin düzenleyici bir proteini olup üç alt birimden oluşur: C 18 kilodaltan (kDa), I 21 kDa ve T 37 kDa. Miyokard infarktüsünden (MI) sonra troponin I ve T alt birimlerinin konsantrasyonu kanda birkaç gün boyunca artar. Çünkü, yapısal elemanlardan salınım, miyofibrilin kendisinin yıkımını gerektirir. PE’de RV geriliminde ani bir artış, sağ koroner arterin sıkışması ve doğrudan olası miyokardiyal mikrohasar nedeni troponin seviyelerinde yükselmeler oluşur. Bunun muhtemel nedeni, RV’nin oksijen arzı ve talebindeki değişikliklere uyum sağlayamamasıdır. Akut PE’de, troponin seviyeleri RVY’nin derecesi ile iyi korelasyon gösterir.² Troponin yükselmesi, akut koroner sendromu (AKS) olan hastalardakilere kıyasla hafif ve kısa sürelidir. Bazı PE hastaları, başlangıçta negatif troponin test sonuçlarına sahip olabilir; ancak, 6-12 saat sonra troponin salınımı gösterebilir.⁸⁴ Son dönemde, konvansiyonel cTn yerine yüksek hassasiyetli kardiyak troponin testleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu test, konvansiyonel cTnI ve T’ye göre daha düşük seviyedeki kardiyak troponin değerlerini de ölçebilir. hs-cTn’in konvansiyonel cTn I ve T’den başlıca farklılıkları;

- Kardiyak troponin artışına daha hassas olduğundan daha düşük miktardaki troponin artışını daha erken tespit eder. Genelde, 1. veya 2. saat tanı algoritmasıyla AKS tanısını koyar veya dışlar.
- Kardiyak ve non-kardiyak birçok durumda, minimal hasarda bile pozitifleşebildiğinden miyokardiyal tutulumu daha iyi gösterir.
- Yüksek hassasiyetli olduğundan çok düşük miktarlarda bile pozitifleşir.⁸⁵

Árnadóttir ve ark. hs-cTnI ve T’nin AKS hastalarında mortalite tahminindeki etkisini araştırmış ve kısa vadede anlamlı fark bulamazken uzun vadede hs-cTnT’nin daha üstün olduğunu bulmuştur.⁸⁶ Aksine, Ebner ve ark. PE hastalarının risk sınıflandırması üzerine yaptıkları bir çalışmada, herhangi bir olumsuz olay üzerinde hs-cTnT veya I’nın birbirine üstünlüğü olmadığını göstermiştir.⁸⁷

2.3.1.2. Natriüretik Peptid

Natriüretik peptidler, konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) teşhisinde faydalı ve prognostik durumunu gösteren önemli biyomarkerlardır.⁸⁸ Esas olarak atriyal dokudan salınan atriyal natriüretik peptidin (ANP) aksine BNP, büyük ölçüde ventriküler miyositlerde üretilir. BNP sentezi ve sekresyonunun ana uyarıcısı, kardiyomiyositin gerilimidir. BNP, ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilen 32 amino asitlik bir peptid hormondur. İnsan BNP geni, kromozom 1'de yer almaktadır. Plazmada, 108 amino asitlik prohormon (proBNP), biyolojik olarak aktif BNP (plazma yarı ömrü 20 dakika) ve prohormonun kalan kısmı olan amino-terminal proBNP (NT-proBNP) (76 amino asit, plazma yarı ömrü 60-120 dakika) immünotest ile ölçülebilir.⁸⁴

Normal ventriküler miyositlerde prohormonlar anlamlı miktarda depolanmaz. Bu nedenle, akut miyokardiyal gerilmenin başlangıcından sonra plazma natriüretik peptid seviyelerinin anlamlı şekilde artması birkaç saat alır. Kardiyak troponinlere benzer şekilde, BNP ve NT-proBNP yükselmeleri akut PE'de RVY ile ilişkilidir.^{88,89} Natriüretik peptid seviyeleri, primer pulmoner hipertansiyon, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ve kronik akciğer hastalığı gibi PE dışındaki nedenlerden dolayı RV basınç aşırı yüklenmesi olan hastalarda da artar.^{90,91}

PE hastalarında, prognostik gösterge olarak cTn ve BNP'nin eş zamanlı uygulanmasına ilişkin veriler sınırlıdır.⁴ Mevcut referanslara dayanarak, PE hastalarında RV gerilimi ile hs-cTn kesme değerine ilişkin çelişkili kanıtlar bulunmaktadır. 2019 ESC akut pulmoner emboli tanı ve tedavi kılavuzu, düşük BNP veya NT-proBNP düzeylerinin yüksek duyarlılık ve negatif öngörü değeri ile olumsuz erken klinik sonuçları dışlayabildiğini ileri sürmektedir.² Ayrıca Matskiv ve ark. standart ve yaşa göre ayarlanmış hs-cTnI veya hs-cTnT kesme değerlerinin belirlenmesinin APE hastalarında risk değerlendirmesi için bir araç olduğunu belirtmiştir.⁵ Chuy ve ark. yüksek cTn düzeyinin, APE hastalarında hastane içi olumsuz olaylar ve mortalite açısından yüksek negatif öngörü değeri olan bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu ileri sürmüştür.⁹² Öte yandan, Konstantinides ve ark. yüksek BNP veya NT-proBNP konsantrasyonlarının normotansif APE hastalarında erken mortalite için düşük özgüllüğe ve pozitif öngörü değerine sahip olduğunu; ancak, düşük BNP veya NT-proBNP seviyelerinin yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değer ile olumsuz bir

klirik sonucu dışlayabildiğini vurgulamaktadır.² Ek olarak, yapılan bir çalışma cTn pozitifliği olan hastaların yüksek riskli basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (sPESI), RV dilatasyonu, RV/LV oranı >1,2, şiddetli vena kava inferior (VKI) içine reflü ve yüksek Qanadli skoruna (>18 puan) sahip olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.⁹³ Ayrıca, Pruszczyk ve ark. yükselmemiş troponin düzeyinin tek başına veya sPESI değerı 0 olması ile kombinasyon halinde düşük riskli hastaların belirlenmesinde mükemmel performans gösterdiğini ve yüksek troponin düzeylerinin PE ilişkili mortalitenin bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir.⁹⁴

2.3.2. Sağ Ventrikül Yüklenmesi Göstergesi Olan Non-kardiyak Laboratuvar Tetkikleri

Akut pulmoner embolide etkilenen yapı, başlangıçta RV olsa da gelişen hemodinamik anstabilite multisistemik patolojilere neden olur. RVY yüklenme bulguları olup da hemodinamik olarak stabil olan hastalar, submasif PE/orta riskli PE, genelde komplikasyonsuz iyileşirler; ancak, bu hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Son yıllarda, reperfüzyon terapileri ve serviste takip dahil daha agresif bir tedavi protokolünden faydalanabilecek, olumsuz sonuçlar açısından artmış risk altında olan bir hasta grubunu (orta-yüksek riskli PE) tanımlamak için çabalar mevcuttur.² RVY ve miyokardiyal hasar belirteçlerini birleştiren mevcut yaklaşımlar daha çok primer trombolitik tedavi ihtiyacını belirlemek amacıyla yapılır. Hastaların dolaşım ve perfüzyonunun yeterliliği için multisistemik bir yaklaşım gerekmektedir. Bu nedenle, APE hastalarında non-kardiyak laboratuvar tetkiklerinin çalışılması da gerekmektedir. APE hastalarında yapılan birçok çalışma, bu multisistemik kşte artan non-kardiyak özelliğe sahip biyokimyasal tetkikler veya elektrolitler ile RVY arasındaki korelasyonu araştırmıştır. Literatürde, bu tetkiklerin kesme değerlerine ilişkin veriler çelişkilidir.

2.3.2.1. D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. Akut tromboz durumlarında D-dimer seviyeleri yükselir.

Ancak, D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar ve gebelik gibi durumlarda da D-dimer seviyeleri artabilir.⁹⁵ D-dimer, serumda hem kantitatif hem de kalitatif yöntemlerle ölçülebilir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı (ELISA yöntemi), kalitatif ölçümlere göre önemli ölçüde yüksektir.³

Yüksek D-dimer seviyelerinin PE'yi belirlemede pozitif prediktif değeri ve özgüllüğü düşüktür (%40-60). Bu nedenle, yüksek D-dimer seviyeleri her zaman PE tanısını doğrulamaz. Bu durumda tanısız algoritma kullanılmadan gereksiz radyolojik incelemeler yapılmamalıdır. ELISA gibi kantitatif yöntemlerle yapılan D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir. Özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, klinik olasılığı düşük veya orta olan hastalarda normal D-dimer seviyesi, akut PE veya DVT'yi >%95 duyarlılık ile dışlar.⁹⁵ Acil serviste negatif bir ELISA D-dimer testi, klinik olasılıkla birlikte kullanıldığında PE şüpheli hastaların %30'undan fazlasını ek test yapmadan dışlayabilir.³ Klinik olasılığı düşük veya orta olan hastalarda üç aylık emboli riski %1'den az bulunmuştur. Bu nedenle, düşük veya orta klinik olasılığı olan poliklinik veya acil servis hastalarında hassas bir analiz yöntemi olarak D-dimer testi yapılması önerilir. Ancak, klinik riski yüksek olan hastalarda D-dimer düzeyi normal dahi olsa PE dışlanamaz ve masif PE durumlarında D-dimer tanı için kullanılmamalıdır.³

RV/LV oranı ile D-dimer düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren bir çalışma, bu korelasyonun PE seyrinde prognostik bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, ileri yaştaki hastalarda, PE dışında eşlik eden birçok komorbidite nedeniyle D-dimer yükseklikleri olabilmekte ve bu da PE ön tanısında artışa neden olmaktadır.⁹⁶

2.3.2.2. Kan Üre Azotu ve Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve kan üre azotu (BUN), böbrek fonksiyonunun göstergesi olarak kullanılır. GFR, sadece mevcut böbrek patolojisi ile yakından ilişkilendirilmekle kalmaz, aynı zamanda hemodinamik değişikliklerle de ilişkilidir. GFR'nin ölçümüne yönelik referans yöntemler pahalı, zaman alıcı ve birçok kurumda hemen hemen mevcut değildir. GFR tahmininde en yaygın kullanılan yöntem serum

kreatinin düzeyi, yaş, ırk ve cinsiyeti dikkate alan basitleştirilmiş renal hastalık diyet modifikasyonu (MDRD) formülüdür ve mL/dk/1,73m^2 olarak bildirilir.⁹⁷ Ancak, bu formülün normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda GFR'yi daha düşük tahmin ettiği görülmektedir. Bu nedenle, kronik böbrek hastalığı-epidemioloji iş birliği (CKD-EPI) formülü geliştirilerek tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplanmış ve bu değer MDRD formülünden daha doğru olduğu bildirilmiştir.⁹⁸ eGFR için kesme değeri olarak 60 mL/dk/1,73m^2 istatistiği kullanılan bir çalışmada eGFR düşük veya yüksek hastalar arasında APE'ye bağlı ölüm %16'ya karşı %8 ($p=0,242$) ve tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite %19'a karşı %12 ($p=0,335$) olarak bildirilmiştir. Ancak, APE hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğu ile prognoz arasındaki ilişkiye ilişkin veriler sınırlıdır.⁹⁷ BUN, GFR'ye kıyasla daha az özgül bir böbrek fonksiyonu göstergesidir. BUN, hemodinamik durumdan ve özellikle nörohumoral medyatörlerden etkilenir. Son kanıtlar, BUN'un kalp yetmezliği için GFR'den daha iyi bir prognostik belirteç olduğunu öne sürmektedir.^{97,99}

2.3.2.3. Serum Kreatinini

RVY'nin belirtileri, akut olarak böbrek fonksiyonunun bozulmasına ve sonrasında BUN, serum kreatinini, serum sistatin C ve akut böbrek hasarının (ABH) diğer biyobelirteçlerinde artışa neden olabilir.¹⁰⁰ Hastalar, ABH tanısını genellikle serum kreatinin yükselmesi veya oligürinin tespiti ile alır. Serum kreatinini, erken böbrek fonksiyon bozukluğunun kötü bir göstergesidir; çünkü, serum konsantrasyonu birçok renal olmayan faktörden (vücut ağırlığı, ırk, yaş, cinsiyet, toplam vücut hacmi, ilaçlar, kas metabolizması ve protein alımı gibi) büyük ölçüde etkilenir. ABH'de serum kreatininin kullanışlılığı daha da kötüdür; çünkü, hastalar sabit durumda değildir. Bu nedenle, serum kreatinin böbrek hasarının çok gerisinde kalır. Böbreğe ilk zarar geldikten 48-72 saat sonrasına kadar serum kreatinininde önemli artışlar genellikle görülmez. Ayrıca, böbrek rezervi, kreatininin artmış tübüler sekresyonu veya diğer faktörler nedeniyle kreatinin değişikliğinde minimal veya hiç değişiklik olmadan önemli böbrek hastalığı mevcut olabilir.¹⁰¹

2.3.2.4. Sodyum

PE hastalarında sodyumun önemini araştıran bir çalışmada, anormal sodyum seviyeleri ile mortalite arasında gözlemlenen bir ilişkiye dayanarak¹⁰² düşük sodyum seviyesinin, nörohormonal aktivasyonun bir göstergesi olarak bu hastalığa sahip hastalarda daha kötü bir prognozu gösterebileceği varsayılmıştır.¹⁰³

Zhou ve ark. sodyumun APE hastalarındaki prognostik önemi ile ilgili olarak yaptıkları bir meta-analizde, hastane içi mortaliteyi hiponatremi grubunda (serum sodyumu ≤ 135 mmol/L) %12,9 bulurken normonatremi grubunda (135-145 mmol/L) %2,3 ve hiponatremili APE hastalarında hastane içi mortalite OR'sini 5,586 (%95 GA: 3,424-9,112) ve 30 günlük mortalite OR'sini 3,091 (%95 GA: 1,650-5,788) olarak bulmuştur.⁶

2.3.2.5. C-Reaktif Protein

İnflamasyon, trombozu teşvik eder ve PE'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar.¹⁰⁴ C-reaktif protein (CRP), çeşitli sitokinler tarafından indüklenen ve karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktanıdır (AFR). Önceki araştırmalar, yüksek CRP seviyelerinin, kritik hastalarda sepsis ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁰⁵ Ayrıca, CRP'nin PE'nin tanı, takip ve prognozu için araştırıldığı belirtilmiştir.¹⁰⁶ Yapılan çalışmalarda, PE'de CRP'nin anlamlı artışı (>5 mg/L) görülmüştür. Abul ve ark. RVY olan hastalarda CRP'nin 5. gündeki yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğunu, fakat prognostik bir belirteç olarak NT-proBNP'den üstün olmadığını göstermiştir.¹⁰⁷ Başka bir çalışmada ise, CRP'nin PE tanısı koymada duyarlılığı %84,7 ve özgüllüğü %42,4 bulunmuştur.⁹ Bu sonuçlara karşın, Haba ve ark. APE hastalarında hastalığın klinik ciddiyeti ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir.¹⁰⁸

2.3.2.6. Laktat

Plazma laktat konsantrasyonu, doku oksijen arzı-talep dengesizliğinin şiddetinin bir göstergesidir. Normal kan basıncı varlığında bile doku hipoperfüzyonunu yansıtabilir. Bu nedenle, sepsis gibi diğer kritik durumlarda plazma laktat konsantrasyonu klinik olarak belirgin hale gelmeden önce hemodinamik bozulmanın bir işareti olarak kabul edilir.⁷

Ayrıca, plazma laktat konsantrasyonu, genellikle acil servis ve yoğun bakım ünitelerinde bulunan bir arter kan gazı (AKG) analizörü ile kolay ve hızlı bir şekilde ölçülebilir.

Doku hipoksisinden kaynaklanan plazma laktat düzeyinin PE hastalarında prognostik değerini araştıran çok az çalışma vardır. Biberoğlu ve ark. RVY olan PE hastalarında plazma laktat ortanca değerini 2,25 mmol/L, RVY görülmeyen hastalarda ise 1,7 mmol/L tespit etmiş olup gruplar arası farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur ($p=0,01$).⁷ Galić ve ark. PE hastalarında laktatın mortalite üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, plazma laktat değeri 3 mmol/L'nin üzerinde olan hastaların yüksek mortalite oranına sahip olduğunu bulmuştur.¹⁰⁹ Retrospektif bir çalışma, APE hastalarında plazma laktat seviyesinin 2 mmol/L veya daha yüksek olmasının yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁷⁵ Buna karşılık, Özçete ve ark. laktat $\geq 2-3$ mmol/L, normotansif+laktat $\geq 2-3$ mmol/L, laktat ≥ 3 mmol/L ve normotansif+laktat ≥ 3 mmol/L olan gruplar arasında mortaliteyi araştırdıkları çalışmada, laktat klirensinin mortaliteyi tahmin etmede anlamlı olmadığını bulmuştur. Fakat, plazma laktat ≥ 3 mmol/L olan grupta mortalitenin daha yüksek olduğunu bildirmiştir.¹¹⁰

2.4. Pulmoner Embolide Tanı, Klinik Değerlendirme ve Prognoz

Pulmoner emboli, mortalitesi yüksek bir hastalık olduğundan tanı ve tedavide ilk ve en önemli basamak PE'den şüphelenmek ve ayırıcı tanıları göz önünde bulunduraktır. Mortalitenin nedeni olan fulminan RVY olan hastalarda genellikle senkop, dispne, hemoptizi, halsizlik, göğüs ağrısı, kardiyojenik şok, hipoksi ve/veya kalp durması ile birlikte dramatik bir şekilde PE'nin tipik ve atipik semptomları görülebilir.^{2,3}

APE hastalarının kliniği ve fizik muayene bulguları tipik olmadığından ayırıcı tanıya birçok hastalık girmektedir. Bu nedenle, APE tanısında kullanılan bazı testler PE tanısını koymak için kullanılırken bazı testler de ayırıcı tanıları dışlamak amacıyla kullanılır.

Akut RVY ve kronik PAH olan hastalarda benzer fizik muayene bulguları vardır. Juguler venöz dalgalarda genellikle belirgin bir v dalgası mevcuttur. Parasternal RV vurusu palpabl olabilir. Oskültasyonda triküspit üfürümü, artmış S2 ve hastaların yaklaşık %25'inde sağ taraflı S4 kalp sesi duyulabilir. Temel LV fonksiyonu normal olan hastalarda maksimum nabız noktası hiperdinamik olup sistolik bir üfürüm duyulabilir.¹¹¹

2.4.1. Arter Kan Gazı

APE hastalarının %10-25'inde arter kan gazının normal olması beklenirken oluşan alveolar ventilasyon-perfüzyon bozukluğu nedeniyle hipoksemi (%74) ve respiratuvar alkaloz (%41) görülebilir. Oksijen saturasyonu %95 ve üzerindeyse ölüm oranı düşüktür.³ Oluşan bu solunumsal bozukluğun ayırıcı nedenleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

2.4.2. Laboratuvar Tetkikleri

APE hastalarında, azalmış koroner perfüzyon ve artmış miyokardiyal talep durumunda gelişen subendokardiyal iskemi nedeniyle cTn ve RV gerilimine bağlı plazma BNP seviyeleri artar.^{2,3} PE'de azalan kardiyak output ve obstrüktif şok, vücutta ekstrakardiyak birçok sistemi ve organı etkilemektedir. Oluşan hipoperfüzyon nedenli hemogram, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), laktat dehidrogenaz, nötrofil jelatinaz, vazopressin, kopeptin, sedimentasyon, aspartat aminotransferaz (AST), CRP, laktat, D-dimer, sodyum, BUN, kreatinin, sistatin C ve eGFR gibi birçok laboratuvar değeri patolojik değerlere ulaşmaktadır.^{2,3}

2.4.3. Elektrokardiyografi

Pulmoner emboli ile ilişkili çeşitli elektrokardiyografi (EKG) anormallikleri vardır; ancak, hiçbirisi yüksek derecede özgül veya duyarlı değildir. RVY olan hastaların EKG'sinde sinüs taşikardisi, RV gerilme belirtileri, repolarizasyon anormallikleri veya iskemi bulguları görülebilir. Bu patolojik bulgular komplet veya inkomplet sağ dal bloğu (RBBB), sağ aks kayması (90 dereceden büyük), S1Q3T3 paterni, V1'de Qr dalgası, V1'de ST segment yükselmesi veya prekordiyal T-dalga inversiyonları olabilir. Ancak, masif veya submasif PE hastalarının yaklaşık üçte ikisi EKG'de bu tür değişiklikler göstermezler.³ Bazı çalışmalar, prekordiyal derivasyonlardaki T-dalga inversiyonlarının hem PE'nin ciddiyeti hem de RVY varlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^{112,113} T-dalga anormalliklerinin normalleşmesi, olumlu bir sonuç anlamına gelir. PE hastalarında EKG'nin RVY'yi öngörmesi üzerine yapılan bir çalışmada, QRS <120 ms olan hastalarda V1 derivasyonunda 0,2 mV veya daha büyük bir Q dalgasının varlığı, orta ile şiddetli RVY'yi tahmin etmek için %97 özgüllük ve %31 duyarlılık göstermiştir.¹¹⁴ APE

hastalarında, atriyal fibrilasyon (AF), düşük voltajlı QRS ve prematüre ventriküler kontraksiyonların bulunmasının hastalarda mortalite artışına neden olduğu bulunmuştur.¹¹⁵ Bu durum, muhtemelen RVY ve hemodinamik bozulmanın derecesini yansıtmaktadır. EKG, PE için tanı aracı olarak kullanılamasa da RVY varlığını veya hipotansiyonla gelen hastalarda önemli alternatif tanıları gösterebilir.

2.4.4. Ekokardiyografi

Transtorakik ekokardiyografi (TTE), hem APE hem de kronik PAH kaynaklı şüpheli RVY olan hastaların yönetiminde çok kullanışlıdır. EKO, pulmoner hipertansiyon ve RVY'nin ciddiyetini ortaya koymak için kullanılabilir, bir PE'yi "transit halinde" görselleştirebilir ve hipotansiyonun alternatif nedenlerini (örneğin LV yetmezliği ve perikardiyal efüzyon) tanımlayabilir.

Akut PE ve kronik PAH kaynaklı TTE'de gözlemlenen RV anormallikleri arasında, RV hipokinezi, RV basınç ve hacim aşırı yüklenmesi ve yetersiz kasılan RV'den kaynaklanan LV diyastolik anormallikleri bulunur. %30'dan fazla pulmoner vasküler obstrüksiyonun EKO üzerinde RVY varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹⁶ 209 PE hastasını kapsayan prospektif bir çalışmada TTE'nin RVY'ye dayalı olarak PE ile ilişkili ölümü tahmin etmek için %100 negatif prediktif değeri, fakat yalnızca %5 pozitif prediktif değeri olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, TTE hemodinamik dekompanseasyon riski yüksek olan normotansif hastalarda, RVY'nin erken tespiti için kullanışlıdır; ancak, %61 kadar düşük özgüllüğe sahiptir.⁷⁹

APE hastalarının EKO'sunda, RVY açısından birçok parametre değerlendirilmiştir. Acil serviste APE hastalarında yapılan çalışmalarda, RV/LV oranı ≥ 1 , RV duvarında hipokinezi/akinezi, paradoksal septal hareket veya McConnell işareti, sağ kalp boşluğunda hareketli trombüs varlığı, VKI dilatasyonu, TY, pulmoner arter dilatasyonu ve ortalama pulmoner arteriyel basınçta (PAB) artış varlığı RVY olarak kabul edilmiştir.¹¹⁷ PAH hastalarında görülen genel RV hipokinezisinden farklı olarak PE hastalarında, RV apeksinin kasılma yeteneğinin korunması ve RV serbest duvarı ile tabanının hipokinezi (McConnell işareti) görülür.¹¹⁸ Bir çalışmada, McConnell işaretinin PE'yi teşhis etmek için %94 özgüllük ve %77 duyarlılık gösterdiği bulunmuştur.¹¹⁸

RV basınca maruz kaldığında interventriküler septum LV'ye doğru sapar ve TTE'de parasternal kısa eksen görüntülerinde "D" şeklinde bir septum oluşturur (D shape bulgusu). Yer değiştirmiş septum, diyastolik mitral akımı engeller ve atriyal sistol talebini LV diyastolik dolumu için artırır. Bu durum, doppler değerlendirmesi sırasında transmitral akımın diyastolik dolum paterninde "E'den A'ya dönüş" olarak adlandırılan bir durum ile sonuçlanır. Bu durumda artmış A (atrial sistol) dalgası, azalmış E (pasif atriyal dolum) dalgasına göre belirgindir.⁴⁹

Pulmoner arteryal basınç, TY geri akış jetinden tahmin edilebilir. PAP, RV sistolik basıncına (RVSP) göre hesaplanır. Formüle göre $PAP = RVSP + \text{tahmini sağ atriyal basınç}$ olarak hesaplanır. RVSP, triküspit geri akış jetinin hızı (v) üzerinden elde edilir. Bu durumda $RVSP = 4v^2$ ile hesaplanabilir. Sağ atriyal basınç, atriyal boyut veya VKI dolgunluğundan tahmin edilir. Elde edilmesi kolay olsa da RVSP, yetersiz doppler sinyali (obezite, pulmoner hiperinflamasyon, mekanik ventilasyon veya kalp açısı nedeniyle) veya triküspit jet ile probun kötü hizalanması durumunda büyük ölçüde düşük tahmin edilebilir veya elde edilemeyebilir. Pulmoner emboli hastalarında yapılan EKO'da triküspit yetersizliğinin olmaması, pulmoner hipertansiyon olasılığını azaltırken triküspit jet hızı $>3,7$ m/s veya RV duvar kalınlığı >5 mm olması PAH gibi kronik kardiyopulmoner hastalıkları gösterir.¹¹⁹

TTE veya transözofageal ekokardiyografide (TEE) VKI, RV veya pulmoner arterde transit halinde bir trombüs görülürse hastalara PE tanısı koyulur. TEE, radyolojik görüntüleme yapılamayacak kadar stabil olmayan hastalarda yatakbaşı tanı aracı olarak kullanılabilir. Deneyimli merkezlerde TEE'nin PE'yi tespit etme duyarlılığı %80-97 ve özgüllüğü %84-100 arasında değişmektedir.^{120,121} Ancak, proksimal pulmoner arterlerin ötesinde, emboliyi tanımlamada TEE'nin duyarlılığı önemli ölçüde azalır. TTE ve TEE, PE tanısını dışlayamazken, transit halinde emboli varlığı PE tedavisi için bir endikasyondur.^{3,121}

2.4.5. Akciğer Grafisi

PE hastalarında akciğer grafisi, genelde normal olmasa da bulgular emboliye spesifik değildir. Hatta bilinen kalp ve akciğer hastalığı olmayan APE hastalarının %20-25'inde

akciğer grafisinde patoloji saptanmaz. Akciğer grafisi diğer ön tanıları dışlamak için kullanılabilir.³ Akciğer grafisinde PE düşündürülen bulgular **Çizelge 4**'te verilmiştir.

Çizelge 4. Pulmoner emboli hastalarında görülebilen akciğer grafisi bulguları³

• Çizgisel (subsegmental) atelektazi • Plevral sıvı • Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü) • Diyafram yükselmesi	• Pulmoner arter genişlemesi • Arter görüntüsünde ani kesilme • Sağ ventrikülde belirginleşme • Lokal damarlanmada azalış-saydamlık artışı (Wesmark işareti)
---	--

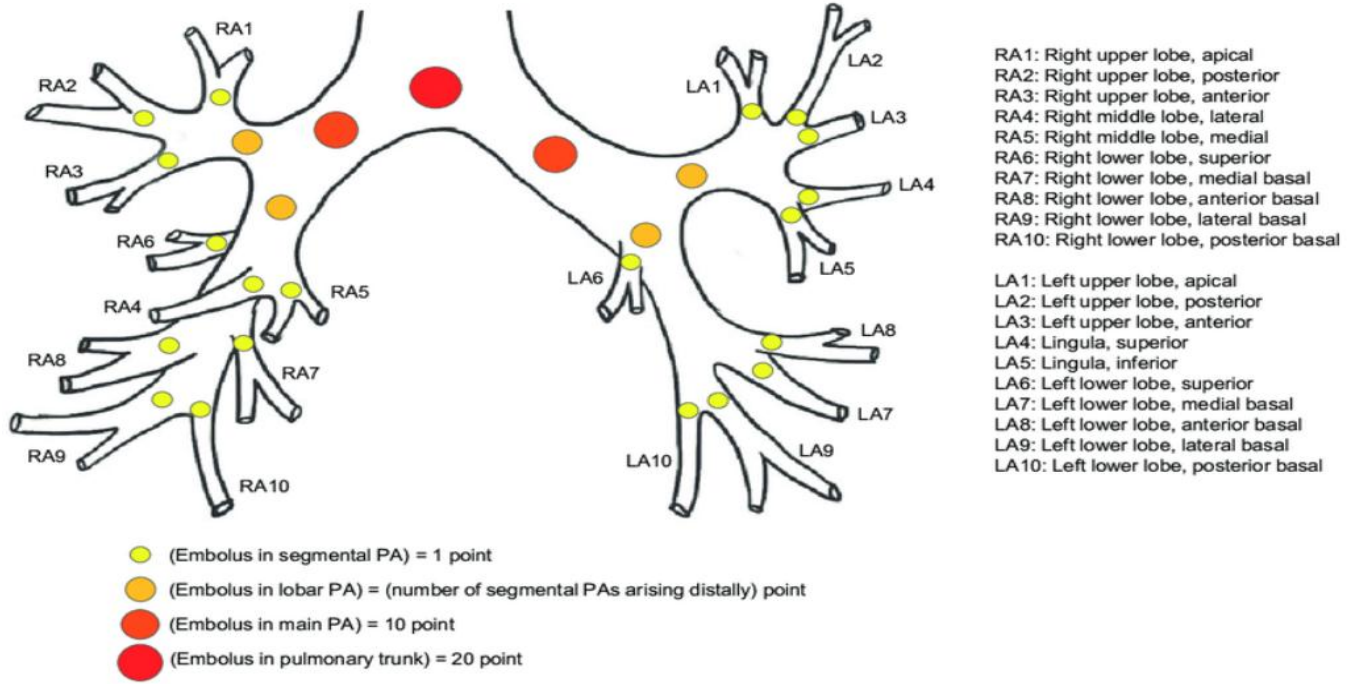
2.4.6. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

PE klinik olasılığı yüksek riskli gruptaki hastalarda, D-dimer ve diğer laboratuvar testlerini yapmadan ve/veya sonuçlarını beklemeden çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) çekilmelidir. BTPA'nın diğer radyolojik görüntülemelerden en üstün yanı subsegmenter arterlere kadar trombüs yükünü değerlendirebilmesidir.³ BTPA'nın PE'de duyarlılığı %83 ve özgüllüğü %96 olarak bulunmuştur.¹²² Ayrıca, BTPA ile PE'de Qanadli skoru hesaplanarak trombüs yükü belirlenebilir; RVY bulgularından interventriküler septumun düzleşmesi veya sola eğilmesi, RV/LV oranı, VKI içine reflü ve pulmoner arter çapı/aorta çapının değerlendirilmesi yapılarak klinisyenlere ön bilgi verebilmektedir.^{93,123}

Qanadli skoru, APE'de emboli yükünü ölçmek için geliştirilen bir skorlamadır. Hesaplama, embolinin bulunduğu artere göre yapılır. Ana pulmoner arter, kalpten çıktıktan sonra medyastende sağ ve sol pulmonar arter olarak ikiye ayrılır; her iki hemitoraksta 10'ar olmak üzere toplam 20 segmental dala ayrılır. QS, distaldeki bu segmental dalların embolik tıkanmasına göre yetkin bir radyolog tarafından hesaplanır. Segmental arterin embolisi 1 puan verilerek hesaplama başlanır. Proksimal arterlere geldikçe distal puanlar toplanarak toplam 20 puanlık bir arter puanı hesaplanır. Her arterin de oklüzyon derecesine göre 2 puanlık bir ölçeklendirme kullanılır: kısmi emboli için 1 puan ve total oklüzyon için 2 puan verilir. Sonuçta, maksimum emboli yükü bir hasta için 40 olarak hesaplanmış olur.

Bu değerin yüzde (%) oranı ise Qanadli emboli indeksi olarak adlandırılır (**Çizim 5**).^{123,124}
Qanadli skoru arttıkça emboli yükü dolayısıyla PE'nin ciddiyeti artar.

Çizim 5. Qanadli skorunun şematik diyagramı¹²³



2.4.7. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Pulmoner emboli hastalarının yaklaşık %70 kadarında derin ven trombozu saptanmış olup bunların çoğu alt ekstremitte venlerinde meydana gelirken üst ekstremitelerde saptananlar genelde venöz girişim işlemi sonrası oluşur.³

DVT tanısı koymada kesin yöntem kontrast venografi olmasına rağmen, venografiye kolay ulaşılamaması, kontrast içermesi ve girişimsel bir işlem olması nedeniyle yerini alt ekstremitte kompresyon doppler ultrasonografisine (KDU) bırakmıştır.³

KDU'da DVT saptanmaması, APE'yi dışlamazken PE riski yüksek hastalarda KDU ile DVT saptanması halinde ek bir tetkik yapmadan APE tedavisine başlanmalıdır.³

2.4.8. Akciğer Sintigrafisi

Akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, ulaşımı zor olan ve kullanımı zaman alan bir test olduğundan PE tanısında sık kullanılmamaktadır. Sintigrafide alveolar perfüzyonda azalma olurken alveolar ventilasyonun korunmuş olması beklenir (uyumsuz defektler).^{2,3} Sintigrafi, uyumsuz defektlerin tespitinde duyarlılığı yüksek, fakat özgüllüğü düşük bir testtir.³ PE hastalarında sintigrafi, klinik olasılık skorlamaları ile beraber kullanılmalıdır. Ek kardiyopulmoner hastalığı ve akciğer grafisinde patolojisi olmayan orta veya düşük klinik olasılıklı hastalarda sintigrafi, normal bulunursa ek test yapmadan PE %95-98 dışlanabilir. Normal sintigrafisi olan bu hastalarda, PE riski <%1 bulunmuştur.^{2,3}

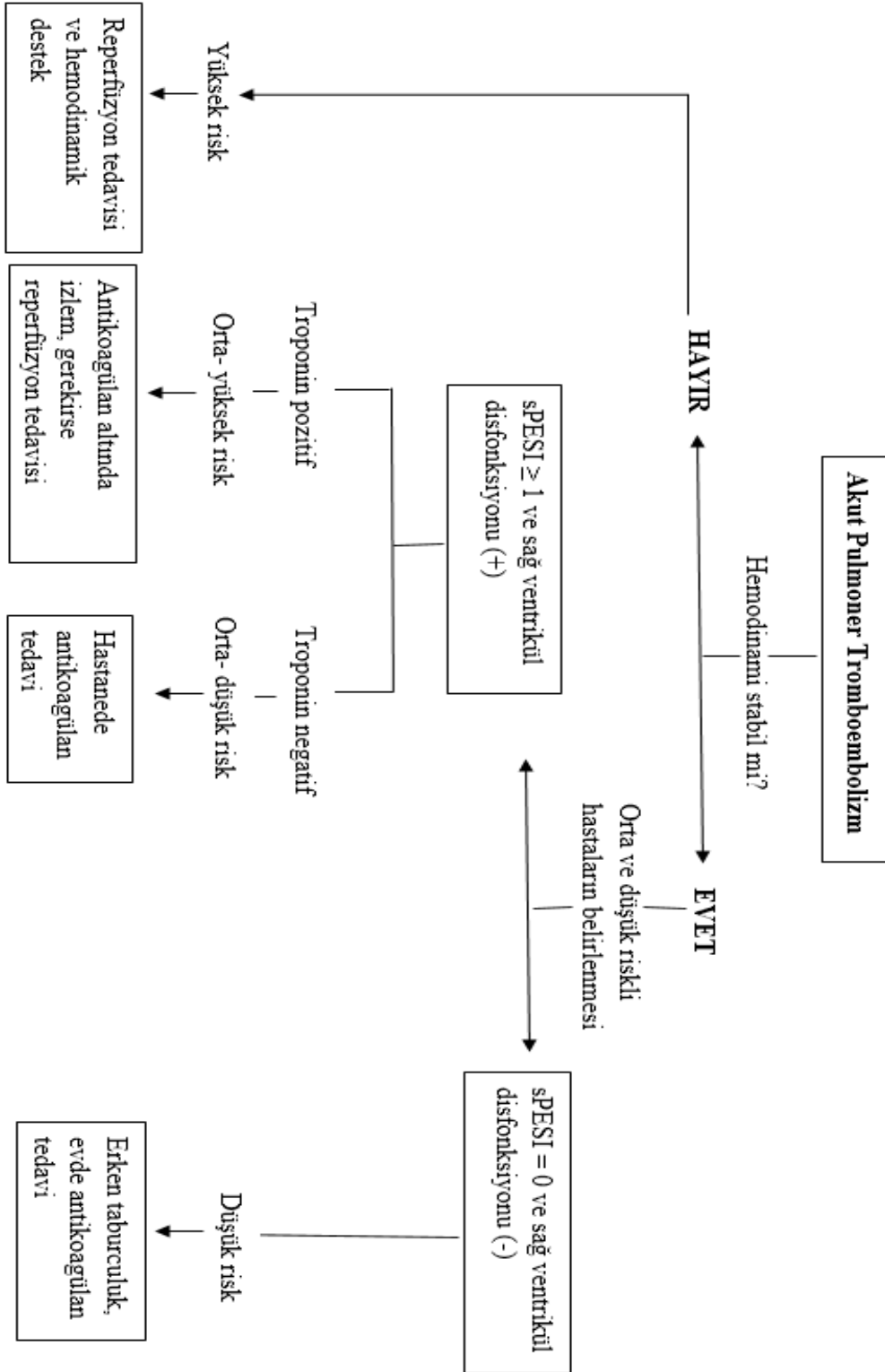
2.5. Pulmoner Embolide Tedavi Yaklaşımları

Akut pulmoner emboli hastalarının kliniği, asemptomatik vakalardan hemodinamik anstabiliteye kadar değişen geniş bir yelpazeye sahiptir. Bu nedenle, tedavi protokolü, hemodinamik bozukluğun varlığına göre belirlenir. APE hastalarında hastalık ciddiyetini, hastaneye yatış ya da taburculuk ihtiyacını belirlemek için vital değerleri ve hastanın mevcut komorbiditelerini değerlendiren pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) veya basitleştirilmiş PESI (**Çizelge 5**) skorlamaları kullanılabilir. sPESI, orijinal PESI ile benzer prognostik değere ve klinik faydaya sahiptir. Ayrıca, sPESI'nin kullanımı daha kolay olduğundan PESI'nin yerine kullanılabilir.¹²⁵ Hastaların tedavileri de bu risk değerlendirmesine göre belirlenir (**Çizim 6**).

Çizelge 5. Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (sPESI)¹²⁵

Değişkenler	Puan
Yaş >80 yıl	1
Malignite varlığı	1
Kardiyopulmoner hastalık varlığı	1
Kalp hızı ≥ 110 /dakika	1
Sistolik kan basıncı (SKB) <100 mmHg	1
Oksijen satürasyonu <%90	1
Skor Risk Grubu: 0 puan → Düşük risk	
≥ 1 puan → Yüksek risk	

Çizim 6. Akut pulmoner embolide risk değerlendirmesine göre önerilen tedavi protokolü³



sPESI: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi

2.5.1. Hemodinamik ve Solunumsal Destek Tedavisi

Hipoksemi ile sonuçlanan pulmoner emboli hastalarında meydana gelen ventilasyon-perfüzyon bozukluğu, hayatı tehlikeye sokan bir durumdur. Hipoksisi olan (oksijen saturasyonu <%90) hastalara nazal kanül, basit yüz maskesi, geri solumasız oksijen maskesi, yüksek akımlı nazal kanül (HFNC) oksijen tedavisi veya non-invaziv oksijen desteği yapılmalıdır. Gerekirse, hastanın havayolunu korumak amacıyla hasta endotrakeal entübasyon ile mekanik ventilatöre (MV) bağlanmalıdır. Yüksek riskli embolilerde, obstrüktif şok nedeniyle perfüzyon bozukluğu varsa veya kardiyak arrest gelişirse MV'nin alternatifi olan veno-arteryal ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) kullanılabilir.²

Hipotansiyonu olan hastalara, intravenöz (IV) sıvı desteği yapılmalıdır. IV hidrasyona rağmen dirençli hipotansiyon ya da doku perfüzyon bozukluğu varsa perfüzyonu düzeltmek için hastalara vazopressör ilaç desteği yapılmalıdır.^{2,3}

APE, kardiyak arrestin geri döndürülebilir önemli nedenlerinden olduğu için bu hastalarda kardiyak arrest gelişirse trombolitik tedavi düşünülmelidir.²

2.5.2. Antikoagülan Tedavi ve Sistemik Trombolitik Tedavi

Akut pulmoner emboli tanısı alan hastalar, mevcut trombüsün daha da büyümesini önlemek ve/veya yeni trombüs gelişimini engellemek amacıyla antikoagülan tedavi almalıdır.³ Antikoagülan ilaçlar; standart heparin (SH, unfraksiyone heparin-UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt etkili oral antikoagülanlar (DOAK), fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleridir.

Heparin, tekrarlayan PE'lere bağlı gelişen morbidite ve mortaliteyi azaltırken başlangıçtaki hemodinamik hasara neden olan pıhtıları etkilemez.³

Trombolitik ajanlar, plazminojeni aktif formu olan plazmine dönüştürerek pıhtıların çözülmesini hızlandırır, intrapulmoner pıhtıyı ve derin venlerden kaynaklanan nüks embolizasyon riski taşıyan pıhtıyı çözer. Şu anda, PE trombolizi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış üç ajan [streptokinaz, ürokinaz, rekombinant doku

plazminojen aktivatörü (rt-PA)] bulunmaktadır. Hepsi, kontrendikasyonu olmayan hastalarda, intravenöz veya anjiyografik olarak doğrudan pıhtı çözülmesi için uygulanır.⁴⁹

PE hastalarında trombolizisi heparin ile karşılaştıran bir çalışma, bu iki ilacın mortalite üzerine etkilerinde fark olmadığını, fakat trombolizisin pıhtı yükünü, pulmoner hipertansiyonu, tekrarlayan pulmoner emboli riskini daha çok azalttığını ve RV fonksiyonunun geri kazanılmasını daha hızlı sağladığını göstermiştir.¹²⁶ Ancak, trombolitik tedavisinde majör kanama riski %9-22 ve intrakraniyal kanama riski %1-5 arasında olduğu unutulmamalıdır.^{129,130}

75 yaş üzerindeki hastalarda trombolitik tedaviye bağlı kanama riski artar. Bundan dolayı, kanama riski yüksek hastalarda, hamile olanlarda veya trombolitik tedavinin rölatif kontrendikasyonu olan hastalarda azaltılmış doz/yarı doz trombolitik kullanımı son klavuzlarda gündeme gelmiştir. Bununla ilgili çalışmalarda, azaltılmış doz rt-PA'nın standart doz rt-PA'ya kıyasla etkisinin benzer ve kanama riski açısından daha güvenli olduğu, pulmoner emboli nüksü ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Fakat, henüz rehber ve kılavuzlarda yer alacak kadar yeterli kanıtı sahip değildir.³

Trombolitik tedavisi üzerine yapılan meta-analizler, trombolitikten elde edilen yararın çoğunluğunun hemodinamik anstabilitesi olan PE hastalarıyla sınırlı olduğunu göstermiştir.⁸⁰ RVY olan APE hastaları, yüksek mortaliteye sahiptir ve trombolitik tedavinin RVY'yi iyileştirdiği gösterilmiş olsa da bu popülasyonda trombolitik tedaviden kaynaklanan anlamlı morbidite ve/veya mortalite yararını gösteren kesin veriler eksiktir.⁸⁰ Birkaç çalışma, RVY olan PE hastaları ve normotansif PE hastalarında trombolitik tedavinin etkinliğini incelemiştir. Fakat bu çalışmalar, RVY'yi tanımlamak için birleştirici araçlardan (TTE, EKG) ve birleştirici terminolojiden yoksundur. Ayrıca, PE ile ilgili mortalite için sonuç kriterlerinin nasıl değerlendirildiğini belirtmez, PE tanısını doğrulamaz veya hasta seçimi yanlılıkları olabilir.^{3,78} TTE'nin yüksek spesifitesine rağmen hastane içi mortaliteyi tahmin etmede pozitif prediktif değeri düşüktür (%4-5). Bu da gereksiz yere büyük bir hasta grubunu trombolitik tedaviye maruz bırakabilir. Ayrıca, PE ile ilişkili RVY olan normotansif hastalarla sınırlı verileri içeren çalışmalar, RVY olan tüm PE hastalarında mortalite farklarını inceleyen denemelere göre daha düşük kısa vadeli mortalite farkları (%4-5) göstermektedir.^{79,80} Bu nedenle, RVY nedeniyle litik tedaviden

yararlanacak hemodinamik olarak stabil hastaların belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.5.3. Vena Kava İnferiyor Filtresi

Akut pulmoner emboli hastalarında, antikoagülan tedavi kontrendike ve PE'nin kaynağı alt ekstremitelerde derin ven trombozu ise bu hastalara vena kava inferiyor filtresi uygulanabilir. Bu aletler, DVT'den kaynaklanacak yeni emboli ataklarını önleyebilirken APE kaynaklı mortalite üzerine etkisi bilinmemektedir. Ayrıca, unutulmamalıdır ki, bu filtreler PE riskini %50 oranında düşürmesine rağmen yeni DVT oluşumunu %70 oranında yükseltebilmektedir.³

2.5.4. Perkütan ve Cerrahi Embolektomi

Maksimum tıbbi yönetimle vazopresör ilaçlara dirençli hipotansiyon veya kardiyak arrest ile sonuçlanmış stabil olmayan PE hastaları ve trombolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalar için perkütan veya cerrahi embolektomi düşünülebilir. Kateter bazlı embolektomiler, pıhtı aspirasyonu, pıhtı parçalanması ve reolitik trombektomiyi içerir. Ancak, perkütan teknikler, küçük kateter lümeninden çıkarılabilecek pıhtı boyutu ile sınırlıdır. Cerrahi embolektomi tedavisi, yaygın değildir; ancak, kardiyopulmoner bypass desteği sağlarken daha büyük pıhtıları çıkarma imkânı sunar. İşleme bağlı mortalite, 100 yıl önce %26'larda iken son yıllarda tıbbi gelişmeler sayesinde %6'ya kadar düşmüştür.³ Embolektomi yapılan 214 hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada, işleme bağlı hastane içi mortalite %12, işlem sırasında kardiyak arrest gelişip resüsitasyon yapılan hastalardaki mortalite oranının ise %32'ye kadar çıktığı bulunmuştur.⁴¹

Önceden trombolitik tedavi uygulanması, cerrahi embolektomi için kontrendikasyon olarak belirtilmemiştir; ancak, komplikasyonlarda bir artış beklenmelidir.³

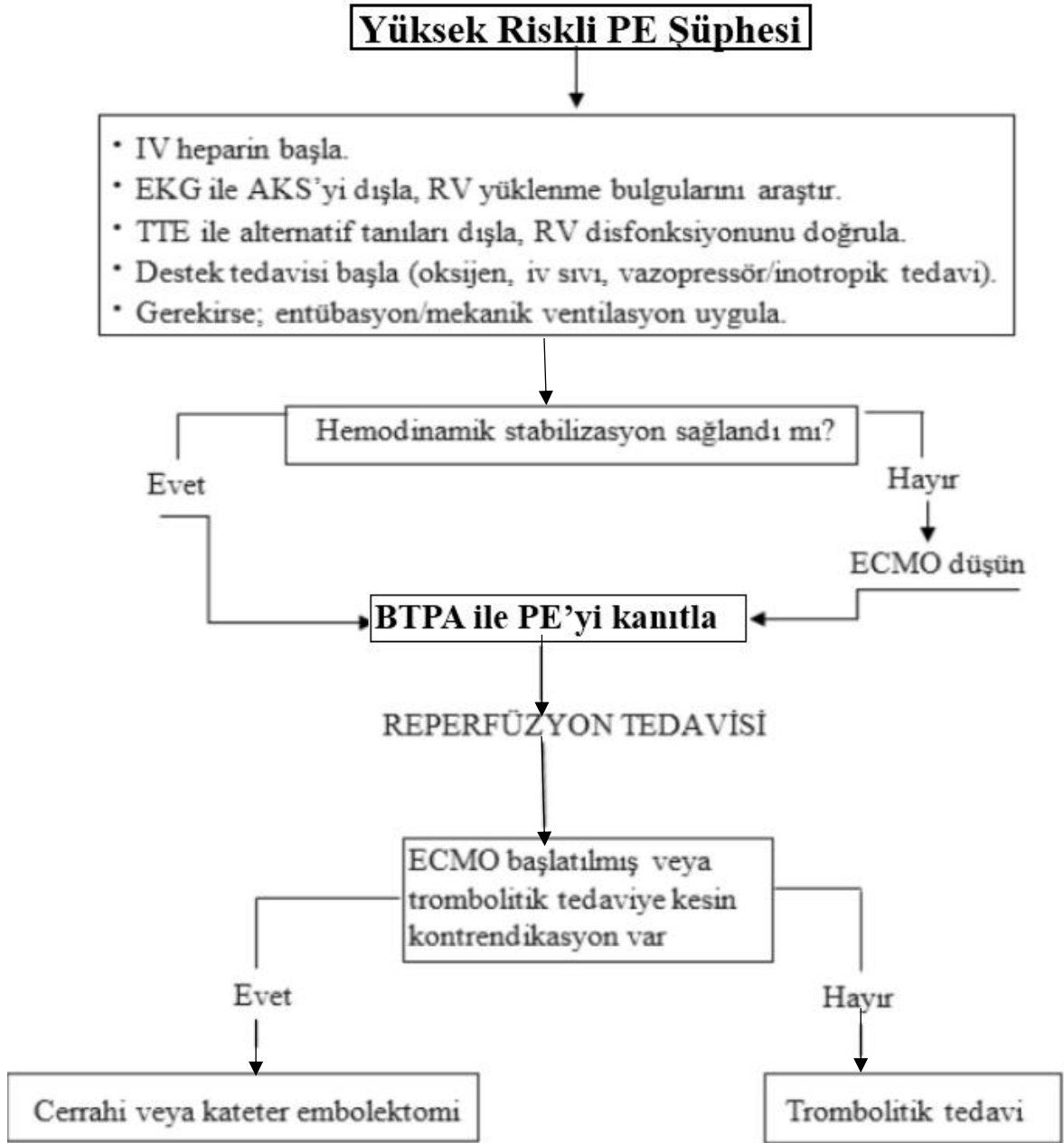
2.6. Sağ Ventrikül Yüklenmesi Olan Akut Pulmoner Emboli Hastalarının Tedavisi

RVY olan PE hastalarında tedavi stratejisi farklı olduğu için PE hastalarının masif-submasif olarak ayrımı önemlidir. Keza, masif pulmoner emboli vakalarında mortalitenin %50'den fazlası, ilk bir saatlik süreçte meydana gelir.¹¹⁹ Stabil olmayan PE hastalarında, EKG ile AKS dışlanır; RVY'yi belirlemek ve olası diğer kardiyak (örneğin perikardiyal tamponat, kalp kapak bozuklukları) ve non-kardiyak durumları (örneğin aort patolojileri, tansiyon pnömotoraks) dışlamak için hastanın EKO'sunu yapmak gerekir. Bu amaçla, en ideali TEE olsa da acil servis şartlarında yatakbaşı TTE de tanı koymak ve tedaviyi belirlemek için yeterlidir.³

Hipotansiyon ve/veya şok bulguları olan hastalarda, hızlı destek tedavisi yapılarak hemodinami düzeltilmeye çalışılır (**Çizim 7**). Hastalara, unfraksiyone heparin (SH) uygulanır, oksijen, IV hidrasyon ve gerekirse vazopressör/inotrop desteği sağlanır. Yapılan birinci basamak masif pulmoner emboli tedavisiyle hemodinami stabillenemezse hastaya öncelikle reperfüzyon amaçlı trombolitik tedavi planlanır. Trombolitik tedavinin birçok kontrendikasyon durumu mevcut olduğundan her durumda uygulanması mümkün olmayabilir. Eğer hasta birinci basamak tedaviyle stabillenemez ya da trombolitik tedavi uygulanması mümkün değilse hastaya alternatif tedavi olarak ECMO tedavisi planlanabilir. ECMO başlanan hastalara perfüzyon amaçlı, kontrendikasyon yoksa trombolitik tedavi, kontrendikasyon mevcutsa cerrahi veya katater yöntemi ile embolektomi yapılır. Hastanın hemodinamisi stabillenince uzun süreli DOAK tedavisine geçilebilir.³

RVY ile başvuran hastalarda, akut veya kronik pulmoner emboli ayrımı yapılması gerekmektedir. Çünkü, yönetim stratejileri, takip ve prognozları değişkenlik gösterir. APE olan hastalar, KTEPH gelişmediğinden emin olmak için taburcu edildikten sonra yakın takip edilmelidir. Ayakta tedavi edilen hastalarda dispnenin devam etmesi, KTEPH gelişimi açısından endişe uyandırmalı ve radyolojik görüntüleme (kontrastlı bilgisayarlı tomografi veya ventilasyon/perfüzyon taraması) yapılmalıdır. Bu hastalar, tromboendarerektomi, vazodilatör tedavi veya uygun görüldüğünde akciğer nakli için bir PAH uzmanına yönlendirilmelidir.³

Çizim 7. Masif pulmoner emboli hastasında tedavi protokolü³



PE: Pulmoner Emboli, IV: İntravenöz, EKG: Elektrokardiyografi, AKS: Akut Koroner Sendrom, TTE: Transtorasik Ekokardiyografi, RV: Sağ Ventrikül, ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu, BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Dizaynı

Bu araştırma tek merkezli, retrospektif kohort çalışması olarak yıllık 70 bin hasta başvurusu olan Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'nde, Mart 2023–Mart 2024 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Araştırmaya, Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.03.2024 tarihinde onay ve idari izin alınmasını takiben başlandı (Karar no: GOKAEK-2024/06.21. Proje no:2024/179).

3.2. Araştırma Düzeni ve Popülasyonu

Acil serviste akut pulmoner emboli ön tanısı ile bilgisayarlı tomografi çekilen ve pulmoner emboli tanısı alanlar.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

Mart 2023 ile Mart 2024 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran;

- 18 yaş ve üzeri,
- Kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi ile pulmoner emboli tanısı alan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden verilerine ulaşamayan ve/veya verileri eksik olan hastalar,
- Travma hastaları çalışmadan dışlandı.

3.3. Araştırma Protokolü

Pulmoner emboli tanısı konan tüm hastalar, çalışmaya uygunluk için değerlendirildi ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden verileri tarandı. Travma hastaları ve verileri eksik olanlar çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya dahil edilecek hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru şikâyeti, vital bulguları (ateş, nabız, solunum sayısı, kan basıncı, parmak ucu oksijen saturasyon değeri), kardiyak hastalıkları, non-kardiyak ek hastalıkları, PE için risk faktörleri, kullandığı ilaçlar, Wells klinik olasılık skoru, hs-kardiyak Troponin T (Roche Elecsys Troponin T hs, 2020, Almanya), NT-proBNP (Roche Elecsys ProBNP II, 2020, Almanya), D-dimer, BUN, kreatinin, sodyum, laktat, eGFR, CRP, basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi skoru (sPESI), EKG yorumu ve EKO bulguları, acil serviste uygulanan tedavileri ve acil servis sonlanım bilgileri taranarak olgu rapor formuna işlendi. Sağ ventrikül yüklenmesinin tanısında altın standart yöntem olarak bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi kabul edildi. Hastaların BTPA'sı yetkin bir radyolog tarafından tekrar incelenip RVY bulguları (sağ ventrikül/sol ventrikül oranı ≥ 1 , VKİ içine reflü, intraventriküler septumda düzleşme veya sola eğilme, pulmoner arter çapı/aorta çapı >1) ve emboli yükü değerlendirilerek Qanadli skoru hesaplandı. RVY bulgularından herhangi birinin varlığı RVY olarak kabul edildi. Veriler olgu rapor formuna eklendi. Kardiyak belirteç olarak hs-cTnT ve NT-proBNP; non-kardiyak laboratuvar tetkiki olarak D-dimer, laktat, sodyum, CRP, BUN, kreatinin ve eGFR kullanılarak bu tetkiklerin sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etme performansları hesaplandı. Ayrıca, biyobelirteçlerin RVY'ye işaret eden kesme değerleri belirlendi.

3.4. Sonlanım Ölçütleri

Bu araştırmanın,

- Birincil sonlanım ölçütü; acil serviste akut pulmoner emboli hastalarında RVY'yi belirlemede kardiyak ve non-kardiyak laboratuvar tetkiklerinin tanısal değeri.
- İkincil sonlanım ölçütü; acil serviste uygulanan tedaviler, acil servis sonlanımı ve acil servis mortalite oranı olarak belirlendi.

3.5. Örneklem Büyüklüğü Analizi

Bu çalışma, Mart 2023-Mart 2024 tarihleri arasında acil servise başvurup akut pulmoner emboli tanısı alan, dahil etme ve dışlama kriterleri uygulandıktan sonra geriye kalan tüm hastaların retrospektif bir incelemesi olduğundan örneklem büyüklüğü analizi yapılmadı.

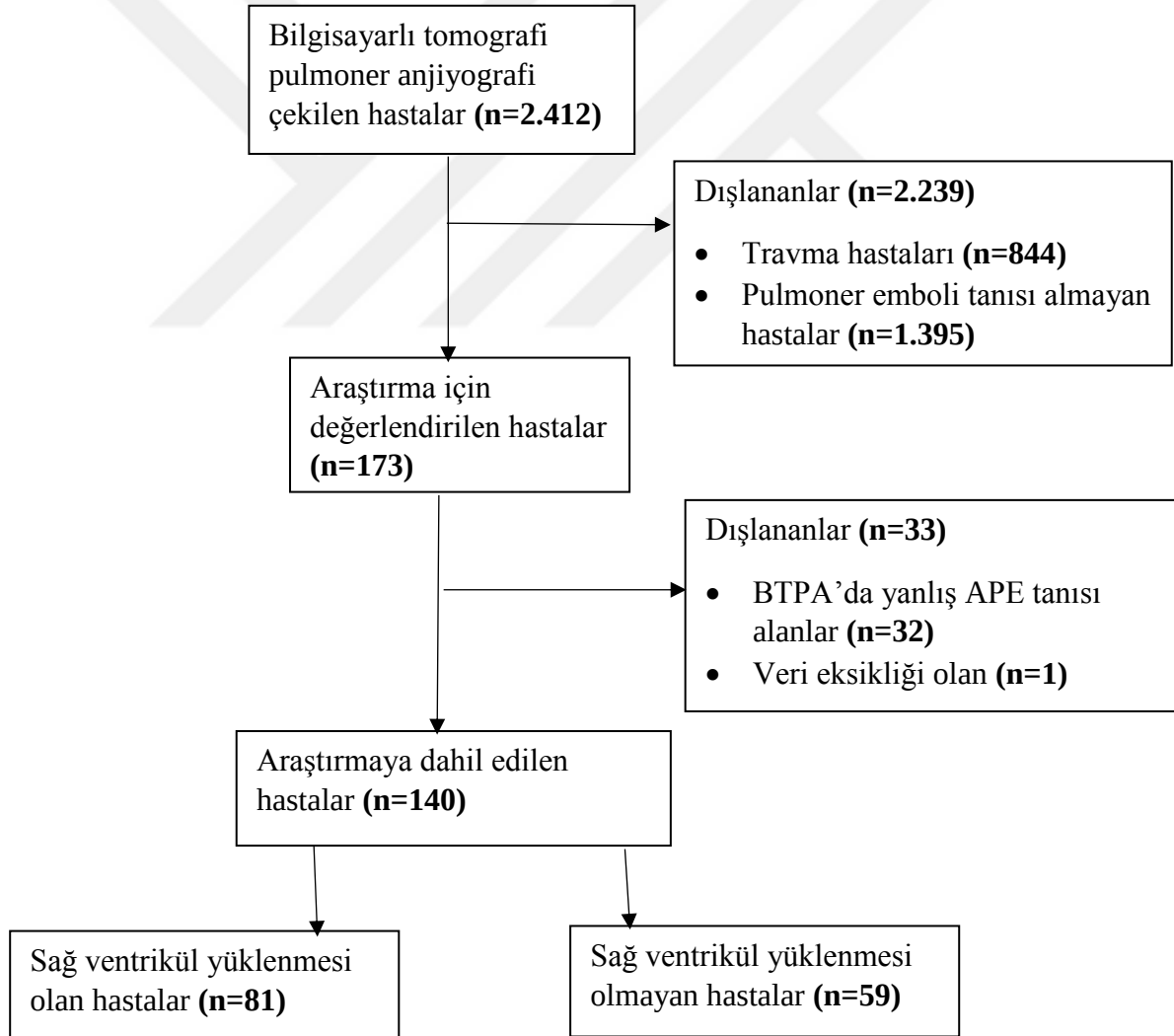
3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, IBM SPSS Statistics Version 21.0 (IBM Corp. Armonk, NY, ABD) programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösterenler ortalama ve standart sapma (SD), normal dağılım göstermeyenler ortanca ve çeyreklikler aralığı (InterQuartile Range, IQR) ile ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sağ ventrikül yüklenmesi olan pulmoner emboli hastalarında laboratuvar parametrelerinin optimum kesme değeri, Youden indeksi kantifikasyonuna göre belirlendi. Belirlenen kesme değerlerinin ayrı ayrı ve çoklu performans değerlendirmesi için ROC eğrisi çizildi ve farklar, %95'lik güven aralığı (%95 GA) ile ifade edildi. Eğri altındaki alan (EAA) hesaplandı. EAA, 0,650'nin üzerinde olan parametreler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilerek duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Laboratuvar değerleri ile RVY arasındaki ilişki için Enter Metodu ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Modelin fitliği Hosmer–Lemeshow testi ile doğrulandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bir yıllık sürede acil servise başvuru yapan 70.164 hastadan 2.412 hastaya BTPA çekildiği saptandı. 2.239 hasta dışlandı ve 173 hastanın akut pulmoner emboli tanısı aldığı tespit edildi. Bu hastalardan 32'si BTPA'nın tekrar değerlendirilmesi sonrasında kronik emboli, artefakt veya yanlış okuma gibi sebeplerden dolayı, 1'i de veri eksikliğinden dolayı dışlandı. Geriye kalan 140 hastanın verileri çalışma için analiz edildi (**Çizim 8**).

Çizim 8. Hasta akış şeması



BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi, n: Örneklem Büyüklüğü, APE: Akut Pulmoner Emboli

Çalışmadaki tüm hastaların yaşlarının ortalaması 67 ± 15 idi ve 75 (%53,6) kişi kadındı. Hastaların sahip olduğu komorbiditeler arasında en sık malignite (%52,1), hipertansiyon (%49,3) ve diyabetes mellitus (%30) vardı. Hastaların pulmoner emboli için sahip oldukları en sık risk faktörleri, malignite ve immobilitiydi. Hastaların en sık başvuru şikâyeti nefes darlığı (%62,9) ve kullandıkları en sık ilaç ise antikoagülan grubu ilaçlardı (%24,3). Yaşa göre uyarlanmış D-dimer bakılan hastaların %95’inde sonuç pozitif olarak bulundu. Hastaların parmak ucu oksijen satürasyon medyan değeri %94 (%89-96) bulundu. EKG’si çekilen hastalarda en sık görülen bulgu sinüs taşikardisiydi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri **Çizelge 6**’da verildi.

Çizelge 6. Hasta gruplarına ait temel demografik veriler

	Toplam n (%)	Sağ ventrikül yüklenmesi olan n (%)	Sağ ventrikül yüklenmesi olmayan n (%)	p değeri
	140 (100)	81 (57,9)	59 (42,1)	
Yaş (yıl), mean$\pm$SD	67$\pm$15	69$\pm$14	63$\pm$16	0,018
Cinsiyet, n (%)				0,027
Kadın	75 (53,6)	50 (61,7)	25 (42,4)	
Erkek	65 (46,4)	31 (38,3)	34 (57,6)	
Özgeçmiş özellikleri, n (%)				
Hipertansiyon	69 (49,3)	50 (61,7)	19 (32,2)	0,001
KAH	23 (16,4)	13 (16)	10 (16,9)	1,000
Kalp yetmezliği	14 (10)	5 (6,2)	9 (15,3)	0,138
Ritim bozukluğu	19 (13,6)	9 (11,1)	10 (16,9)	0,456
DM	42 (30)	26 (32,1)	16 (27,1)	0,654
İSVO	13 (9,3)	6 (7,4)	7 (11,9)	0,547
Astım	9 (6,4)	7 (8,6)	2 (3,4)	0,303
KOAH	12 (8,6)	8 (9,9)	4 (6,8)	0,733
Renal hastalık	11 (7,9)	8 (9,9)	3 (5,1)	0,357
PE	21 (15)	15 (18,5)	6 (10,2)	0,260
DVT	13 (9,3)	8 (9,9)	5 (8,5)	1,000
Malignite	73 (52,1)	41 (50,6)	32 (54,2)	0,733

Risk faktörleri, n (%)				
İmmobilité	37 (26,4)	23 (28,4)	14 (23,7)	0,671
Cerrahi öykü	15 (10,7)	12 (14,8)	3 (5,1)	0,118
Travma öyküsü	6 (4,3)	3 (3,7)	3 (5,1)	UD
Romatizmal hastalık	4 (2,9)	2 (2,5)	2 (3,4)	UD
Pıhtılaşma bozukluğu	1 (0,7)	0	1 (1,7)	UD
Kullanılan ilaçlar, n (%)				
Antiagregan	27 (19,3)	19 (23,5)	8 (13,6)	0,212
Antikoagulan	34 (24,3)	20 (24,7)	14 (23,7)	1,000
Prokoagulan	3 (2,1)	2 (2,5)	1 (1,7)	UD
Yaşa göre uyarlanmış D-dimer, n (%)				
Pozitif	73 (52,1)			
	70 (50)	41 (97,6)	29 (93,5)	UD
Vital bulgular				
Ateş (°C), median (IQR)	36,6 (36,4-36,7)	36,6 (36,3-36,7)	36,6 (36,3-36,7)	0,609
Nabız (atım/dk), mean±SD	105±25	107±25	103±25	0,360
SKB (mmHg), mean±SD	121±24	121±23	121±25	0,936
DKB (mmHg), mean±SD	72±15	72±16	73±14	0,865
SS (soluk/dk), median (IQR)	24 (20-28)	24 (20-30)	24 (20-28)	0,471
SpO2 (%), median (IQR)	94 (89-96)	92 (87-95)	95 (92-97)	<0,001
Başvuru şikâyeti, n (%)				
Nefes darlığı	88 (62,9)	55 (67,9)	33 (55,9)	0,204
Göğüs ağrısı	39 (27,9)	21 (25,9)	18 (30,5)	0,684
Kanlı balgam	19 (13,6)	8 (9,9)	11 (18,6)	0,213
Çarpıntı	8 (5,7)	5 (6,2)	3 (5,1)	UD
Tansiyon düşüklüğü	12 (8,6)	5 (6,2)	7 (11,9)	0,378
Bayılma	17 (12,1)	16 (19,8)	1 (1,7)	0,003
Bacak ağrısı	1 (0,7)	1 (1,2)	0	UD
Bilinç değişikliği	25 (17,9)	16 (19,8)	9 (15,3)	0,643
Fenalık hissi	17 (12,1)	10 (12,3)	7 (11,9)	1,000
Halsizlik	33 (23,6)	16 (19,8)	17 (28,8)	0,296
EKG bulguları, n (%)				
Normal EKG	132 (94,3)	76 (93,8)	56 (94,9)	UD
Sinüs taşikardisi	42 (30)	20 (24,7)	22 (37,3)	0,156
Sinüs bradikardisi	57 (40,7)	37 (45,7)	20 (33,9)	0,220
Atriyal fibrilasyon	17 (12,1)	10 (12,3)	7 (11,9)	1,000
V1-3, D2-3 T inversiyonu	24 (17,1)	15 (18,5)	9 (15,3)	0,780
S1Q3T3	8 (5,7)	8 (9,9)	0	UD
V1'de dominant R dalgası	1 (0,7)	1 (1,2)	0	UD
RBBB	11 (7,9)	10 (12,3)	1 (1,7)	0,025

LBBB	3 (2,1)	2 (2,5)	1 (1,7)	UD
Diğer patolojiler	8 (5,7)	6 (7,4)	2 (3,4)	UD

SD: Standart Sapma, IQR: InterQuartile Range-25-75. Çeyrekler Aralığı, p: Olasılık, UD: Uygulanabilir Değil, KAH: Koroner Arter Hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus, İSVO: İskemik Serebro Vasküler Olay, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, PE: Pulmoner Emboli, DVT: Derin Ven Trombozu, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, SS: Solunum Sayısı, SpO2: Oksijen Satürasyonu, EKG: Elektrokardiyografi, RBBB: Sağ Dal Bloğu, LBBB: Sol Dal Bloğu.

Çalışma grupları arasında, sağ ventrikül yüklenmesi olan grupta yaş ortalaması 69 ± 14 ve sağ ventrikül yüklenmesi olmayan grupta yaş ortalaması 63 ± 16 olarak tespit edilip gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,018$). RVY olan grupta 50 (%61,7) kişi, olmayan grupta 25 (%42,4) kişi kadındı ($p=0,027$). Hipertansiyon, RVY olan grupta 50 (%61,7) kişide varken olmayan grupta 19 (%32,2) kişide vardı ($p=0,001$). Gruplar arasında anlamlı farklılık içeren başvuru şikâyeti olan bayılma, RVY olan grupta 16 (%19,8) kişide varken olmayan grupta sadece 1 (%1,7) kişi de mevcuttu ($p=0,003$). Parmak ucu oksijen satürasyonu, gruplar arasında anlamlı farklılık içermekteydi ve RVY olan grupta %92 (IQR: 87-95) RVY olmayan grupta %95 (IQR: 92-97) ($p<0,001$) idi.

EKG çekilen hastalar arasında en sık patolojik bulgu sinüs taşikardisi olup gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,220$). Fakat, RBBB, RVY olan grupta 10 (%12,3) kişide varken RVY olmayan grupta sadece 1 (%1,7) kişide vardı ($p=0,025$).

Gruplar arasında pulmoner emboli için risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar ve yaşa göre düzeltilmiş D-dimer testi için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Çalışmada analiz edilen hs-Troponin T, NT-proBNP, BUN, kreatinin, eGFR, sodyum, laktat ve CRP ile ilgili veriler **Çizelge 7**'de verilmiştir.

Çizelge 7. Hastaların laboratuvar değerleri

Test, median (IQR)	Toplam (n=140)	Sağ ventrikül yüklenmesi olan (n=81)	Sağ ventrikül yüklenmesi olmayan (n=59)	p değeri
hs-Troponin T (ng/L)	36 (16-64)	43 (24-83)	26 (10-48)	<0,001
NT-proBNP (ng/L)	996,5 (274-3708)	1562 (466-5850)	511 (163-1980)	0,002
BUN (mg/dL)	23 (13-36)	25 (15-40)	21 (11-27)	0,026
Kreatinin (mg/dL)	0,88 (0,68-1,278)	1,05 (0,75-1,31)	0,78 (0,62-1,06)	0,011
eGFR (mL/dak/1,73m ²)	80 (46,5-97,8)	64 (42,5-95)	88 (67-102)	0,001
Sodyum (mmol/L)	137 (134-140)	137 (134-140)	138 (134-140)	0,756
Laktat (mg/dL)	20 (14-30)	20 (16-30)	18 (14-32)	0,445
CRP (mg/L)	68 (20-140)	68 (33-147)	68 (16-167)	0,692

IQR: InterQuartile Range-25-75. Çeyrekler Aralığı, p: Olasılık, hs-Troponin T: Yüksek Hassasiyetli Troponin T, NT-proBNP: Amino-Terminal Prohormon Beyin Natriüretik Peptid, BUN: Kan Üre Azotu, eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein

Hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında hs-Troponin T, NT-proBNP, BUN, kreatinin ve eGFR sağ ventrikül yüklenmesi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık içermekteydi. Gruplar arasında bakılan sodyum, laktat ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmediğinden bu değerler, ROC analizi ve çoklu lojistik regresyona dahil edilmedi.

Hastalar arasında APE tahmin skoru olan Wells skoru, klinik ciddiyet skoru olan sPESI, trombüs yükü hesabı için kullanılan Qanadli skoru ve RVY tespiti için kullanılan EKO'nun karşılaştırılması **Çizelge 8**'de verilmiştir.

Çizelge 8. Hastaların Wells skoru, sPESI, EKO ve Qanadli skoru analizi

	Toplam n (%)	Sağ ventrikül yüklenmesi olan n (%)	Sağ ventrikül yüklenmesi olmayan n (%)	p değeri
	140	81 (57,9)	59 (42,1)	
Wells skoru, n (%)				0,748
<2	20 (14,3)	10 (12,3)	10 (16,9)	
2-6	98 (70,0)	58 (71,6)	40 (67,8)	
>6	22 (15,7)	13 (16,0)	9 (15,3)	
sPESI, n (%)				0,167
Düşük risk	9 (6,4)	3 (3,7)	6 (10,2)	
Yüksek risk	131 (93,6)	78 (96,3)	53 (89,8)	
EKO'da RV yüklenmesi, n (%)	61 (43,6)	41 (57,7)	20 (42,6)	0,153
Qanadli skoru, median (IQR)	6 (3-10)	10 (4-13)	3 (2-6)	<0,001

IQR: InterQuartile Range-25-75. Çeyrekler Aralığı, p: Olasılık, sPESI: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi, EKO: Ekokardiyografi, RV: Sağ Ventrikül

Hastalarda radyolojik trombüs yükü, Qanadli skoru kullanılarak hesaplandı. QS'nin tüm hastalarda median değeri 6 (IQR: 3-10), RVY olan grupta 10 (IQR: 4-13) ve olmayan grupta 3 (IQR: 2-6) olarak tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0,001). Gruplar arasında Wells skoru, sPESI ve EKO'nun analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Acil serviste hastalara uygulanan tedavi ve hastaların acil servis sonlanımları **Çizelge 9**'da verilmiştir.

Çizelge 9. Hastalara acil serviste uygulanan tedaviler ve hasta sonlanımları

	Toplam n (%)	Sağ ventrikül yüklenmesi olan n (%)	Sağ ventrikül yüklenmesi olmayan n (%)	p değeri
	140	81 (57,9)	59 (42,1)	
Acil serviste uygulanan tedavi, n (%)				
Unfraksiyone heparin	0	0	0	UD
DMAH	104 (74,3)	61 (75,3)	43 (72,9)	0,898
Trombolitik	2 (1,4)	2 (2,5)	0	UD
Cerrahi embolektomi	0	0	0	UD
Faktör Xa inhibitörü	2 (1,4)	1 (1,2)	1 (1,7)	UD
Hasta sonlanımı, n (%)				
Eve taburcu	41 (29,3)	17 (21)	24 (40,7)	0,019
Servise yatış	52 (37,1)	30 (37)	22 (37,3)	1,000
YBÜ'ye yatış	42 ((30)	31 (38,3)	11 (18,6)	0,021
Acil serviste mortalite	4 (2,9)	3 (3,7)	1 (1,7)	UD
Servis/YBÜ'de mortalite	11 (7,9)	6 (7,4)	5 (8,5)	1,000

p: Olasılık, UD: Uygulanabilir Değil, DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Hastaların acil servis sonlanımları gruplar arasında karşılaştırıldığında, RVY olan grupta yoğun bakım ünitesine yatış oranı, RVY olmayan grupta ise eve taburculuk oranı daha fazlaydı.

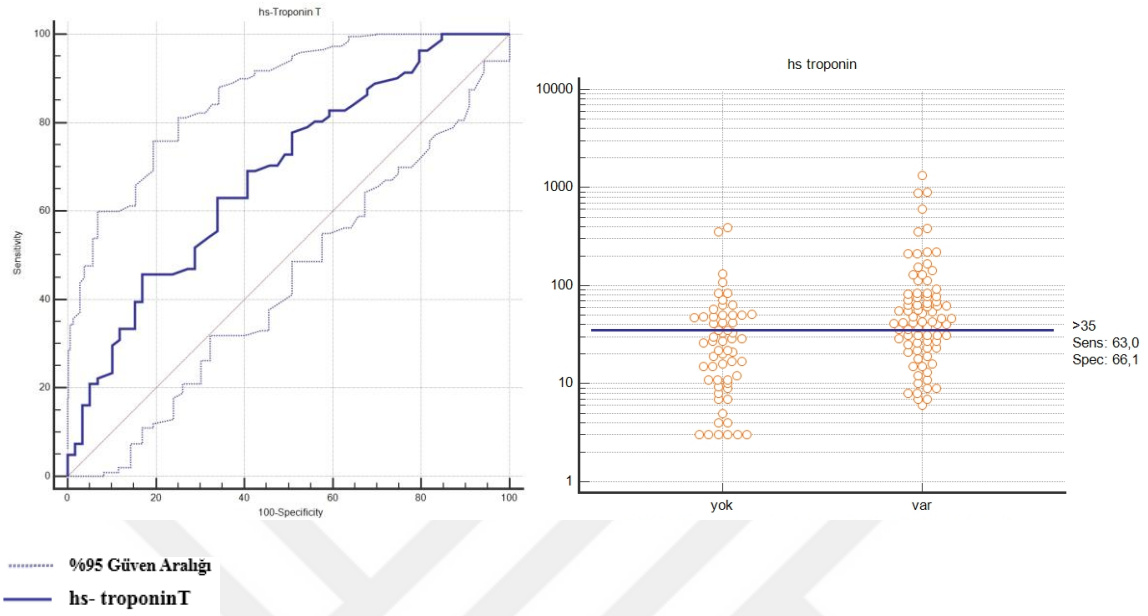
RVY hastalarında hs-Troponin T, NT-proBNP, BUN, kreatinin, eGFR ve Qanadli skorunun kesme değerini hesaplamak için ROC analizi yapıldı. Kesme değeri hesaplanan biyobelirteçler arasında hs-Troponin T, NT-proBNP, eGFR ve Qanadli skorunun kesme değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**Çizelge 10, Çizim 9**).

Çizelge 10. Pulmoner emboli hastalarında sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede laboratuvar parametrelerinin kesme değerlerini gösteren ROC analizi

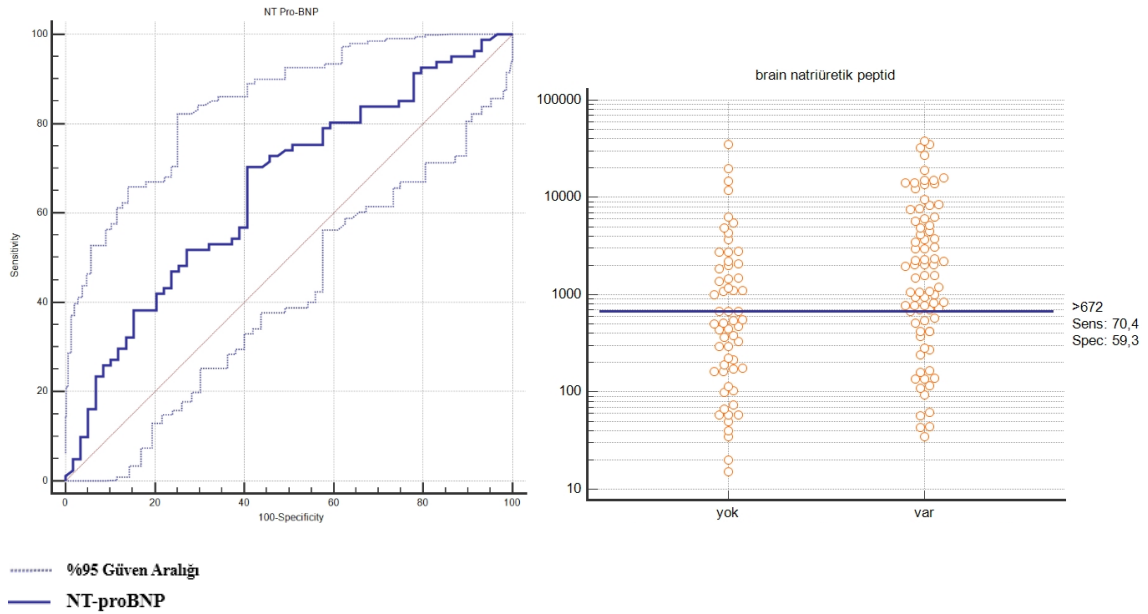
Parametre	Kesme değeri	Sensitivite (%95 GA)	Spesifisite (%95 GA)	Youden indeksi	EAA (%95 GA)	p değeri
hs-Troponin T (ng/L)	35	62,96	66,10	0,290	0,683 (0,599-0,759)	<0,001
NT-proBNP (ng/L)	672	70,37	59,32	0,2969	0,654 (0,569-0,732)	<0,001
BUN (mg/dL)	34	35,80	84,75	0,2055	0,610 (0,524-0,691)	0,206
Kreatinin (mg/dL)	1,06	49,38	76,27	0,2565	0,626 (0,540-0,706)	0,257
eGFR (mL/dak/1,73m²)	71	56,79	72,88	0,2967	0,659 (0,574-0,737)	<0,001
Qanadli skoru	8	59,26	83,05	0,4231	0,782 (0,705-0,848)	<0,001

GA: Güven Aralığı, EAA: Eğri Altındaki Alan, p: Olasılık, hs-Troponin T: Yüksek Hassasiyetli Troponin T, NT-proBNP: Amino-Terminal Prohormon Beyin Natriüretik Peptid, BUN: Kan Üre Azotu, eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein

Çizim 9. Pulmoner emboli hastalarında sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede kardiyak biyobelirteçlerin ve Qanadli skorunun ROC eğrisi ve nokta analizi

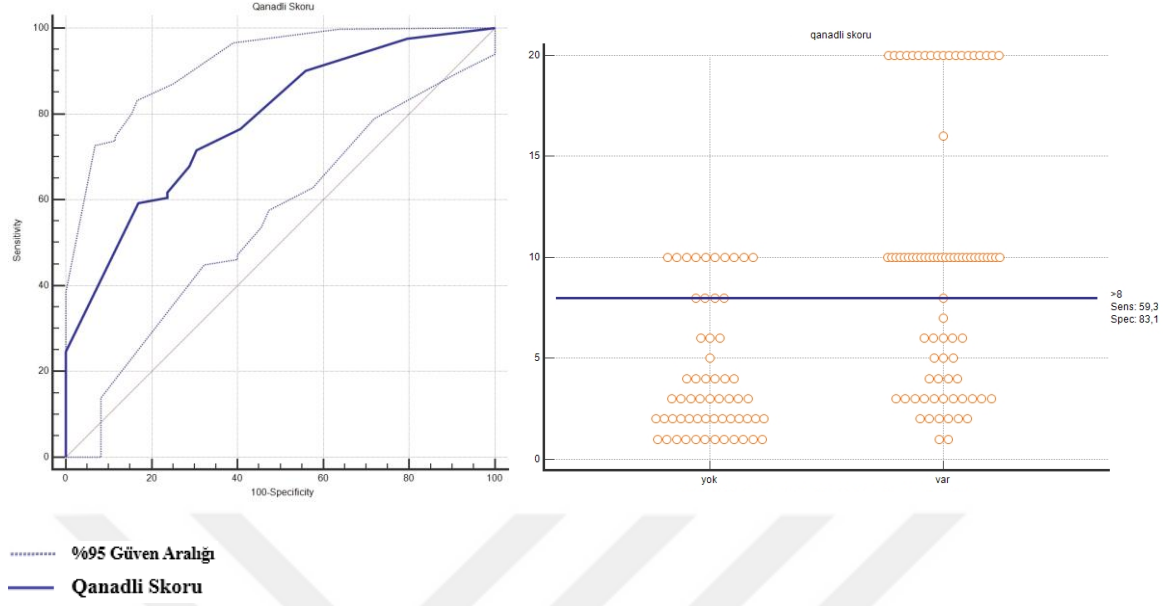


A) Sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede hs-troponin T'nin ROC eğrisi ve nokta analizi.



B) Sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede NT-proBNP'nin ROC eğrisi ve nokta analizi.

Çizim 9. Devamı.



C) Sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede Qanadli skorunun ROC eğrisi ve nokta analizi.

Yok: Sağ Ventrikül Yüklenmesi Yok, Var: Sağ Ventrikül Yüklenmesi Var, hs-Troponin T: Yüksek Hassasiyetli Troponin T, NT-proBNP: Amino-Terminal Prohormon Beyin Natriüretik Peptid, ROC: Alıcı Çalışma Karakteristiği, Sens: Sensitivite, Spec: Spesifisite

RVY olan hastalarda belirlenen kesme değerlerinin Enter Modeli ile tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi oluşturuldu. Modelin fit olduğu Hosmer-Lemeshow testi uygulanarak saptandı (p=0,615). Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde hs-Troponin T, NT-proBNP, BUN, kreatinin, eGFR ve Qanadli skoru RVY yüklenmesini tahmin etmede anlamlı bulunurken çok değişkenli lojistik regresyon analizinde sadece Qanadli skoru anlamlı bulundu. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde QS >8 olmasının APE hastalarında RVY OR: 7,13 (%95 GA: 3,17-16,05, p<0,001), çok değişkenli lojistik regresyon analizinde QS >8 olmasının APE hastalarında RVY düzeltilmiş OR: 5,56 (%95 GA: 2,38-12,99, p<0,001) olduğu bulundu (**Çizelge 11**).

Çizelge 11. Pulmoner emboli hastalarında sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede laboratuvar değerlerinin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 GA)	p değeri	aOR (%95 GA)	p değeri
hs-Troponin T (ng/L)				
>35	3,32 (1,64-6,69)	0,001	1,57 (0,63-3,94)	0,336
≤35 (R)	1,0	-	1,0	-
NT-proBNP (ng/L)				
>672	3,46 (1,71-7,01)	0,001	1,49 (0,58-3,83)	0,408
≤672 (R)	1,0	-	1,0	-
BUN (mg/dL)				
>34	3,10 (1,33-7,20)	0,009	1,33 (0,45-3,95)	0,612
≤34 (R)	1,0	-	1,0	-
Kreatinin (mg/dL)				
>1,06	3,14 (1,49-6,58)	0,003	1,49 (0,36-6,19)	0,581
≤1,06 (R)	1,0	-	1,0	-
eGFR (mL/dak/1,73m²)				
≤71	3,53 (1,71-7,28)	0,001	1,27 (0,27-5,92)	0,759
>71 (R)	1,0	-	1,0	-
Qanadli skoru				
>8	7,13 (3,17-,16,05)	<0,001	5,56 (2,38-12,99)	<0,001
≤8 (R)	10	-	1,0	-

OR: Odds Ratio, aOR: Düzeltilmiş Odds Ratio, GA: Güven Aralığı, p: Olasılık, R: Referans, hs-Troponin T: Yüksek Hassasiyetli Troponin T, NT-proBNP: Amino-Terminal Prohormon Beyin Natriüretik Peptid, BUN: Kan Üre Azotu, eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

Hastalarda bakılan kardiyak biyobelirteç seviyeleri ile RVY arasındaki dinamik ilişkinin daha iyi anlaşılması için 10-25., 25-50., 50-75. ve 75-100. persantil aralığına göre taşıdığı RVY riski açısından Enter Metodu ile lojistik regresyon analizi yapıldı ve analiz modelinin fit olduğu Hosmer-Lemeshow testi uygulanarak saptandı. Sonuçlara göre, pulmoner emboli tanılı hastalarda hs-Troponin T'nin 75-100. persantil aralığında (kesme değeri ≥ 64 ng/L) olmasının RVY OR: 4,846 (%95 GA: 1,741-13,486, $p=0,003$); NT-proBNP'nin ise 75-100. persantil aralığında (kesme değeri >3708 ng/L) olmasının RVY OR: 3,852 (%95 GA: 1,401-10,590, $p=0,009$) olduğu bulundu (**Çizelge 12**).

Çizelge 12. Pulmoner emboli tanılı hastalarda sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede kardiyak biyobelirteçlerin persantil aralıklarına göre lojistik regresyon analizi

Değişken	Persantil	Kesme değeri	OR (%95 GA)	p değeri
hs-Troponin T	0-25.	<16 ng/L	-	0,07
	25-50.	16-35 ng/L	1,526 (0,585-3,977)	0,387
	50-75.	36-63 ng/L	3,524 (1,305-9,522)	0,13
	75-100.	≥ 64 ng/L	4,846 (1,741-13,486)	0,003
NT-proBNP	0-25.	$<274,25$ ng/L	-	0,77
	25-50.	274,25-996,5 ng/L	1,778 (0,690-4,582)	0,234
	50-75.	996,5-3708 ng/L	1,778 (0,690-4,582)	0,234
	75-100.	>3708 ng/L	3,852 (1,401-10,590)	0,009

OR: Odds Ratio, GA: Güven Aralığı, p: Olasılık, hs-Troponin T: Yüksek Hassasiyetli Troponin T, NT-proBNP: Amino-Terminal Prohormon Beyin Natriüretik Peptid

5. TARTIŞMA

Akut pulmoner emboli hastalarında sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede kardiyak ve non-kardiyak laboratuvar tetkiklerinin etkinliğini karşılaştırdığımız bu çalışmada; hs-cTnT >35 ng/L, NT-proBNP >672 ng/L, eGFR <71 mL/dak/1.73m² ve Qanadli skoru >8 olması sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede başarılı bulundu. BUN, kreatinin, CRP, sodyum ve laktat seviyesinin farklılığı ise sağ ventrikül yüklenmesi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde sadece Qanadli skorunun sağ ventrikül yetmezliğini öngörebildiği tespit edildi.

Heit ve ark. yaptığı çalışmada, pulmoner emboli insidansını erkeklerde 100.000'de 130, kadınlarda 100.000'de 110 olarak bulmuştur.¹⁴ Çalışmamızda, kadın oranını %53,6 ve erkek oranını %46,4 olarak bulduk. Ayrıca, yaş ortalamasını RVY olan grupta 69±14 ve RVY olmayan grupta 63±16 bulduk. Yaşın literatür ile uyumlu olarak hem PE hastaları hem de RVY olan PE hastaları için risk faktörü olduğunu gösterdik.^{14,127,128} Çalışmamızda ve RVY grubunda, kadın cinsiyetin fazla olmasının nedeni, kadın cinsiyete özgü malignitelerin fazlalığı ve ileri yaş hastaların çoğunun kadın olması olabilir.

PE için malignite, immobilizasyon, yakın zamanda cerrahi işlem, travma, seyahat ve östrojen içeren OKS kullanımı gibi birçok edinsel risk faktörü tespit edilmiştir.³ Çalışmamızda, hiçbir risk faktörü, RVY olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık içermese de her iki grupta en sık görülen risk faktörü maligniteydi. Hastalarımızın ileri yaşta olması, bunun en sık nedeni olabilir.

Parmak ucu oksijen satürasyonu düşüklüğü, PE'nin hipoksik kliniğini gösterebilir. Nordenholz ve ark. yaptığı çalışmada, PE risk sınıflandırmasında oksijen satürasyon düşüklüğünün anlamlı olduğunu belirtmiş ve SpO₂ <%92,5 olan hastaların PE ciddiyeti açısından yüksek riske sahip olduğunu belirtmiştir.¹²⁹ Çalışmamızda, hastaların SpO₂ ortancasını %94 ve RVY olan hastalarda SpO₂ ortancasını %92 bulduk. Bu sonuçlar, hastalığın kliniğine uygun şekilde RVY olmayanlara göre anlamlı derecede düşüktü. Bunun nedeni, RVY hastalarında, ventilasyon-perfüzyon gradyentindeki hasarın ve ölü boşluğun daha fazla oluşması nedeni meydana gelen ağır hipoksemi olabilir.

PE hastaları birçok kliniğe sahip olsa da hastaneye en sık başvuru şikâyeti nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır.¹⁻³ Çalışmamızda, hem genel popülasyonda hem de RVY olan grupta hastaneye en sık başvuru şikâyeti nefes darlığı ve göğüs ağrısıydı. Fakat, bu iki klinik şikâyet de RVY olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Öte yandan, bayılma şikâyeti, RVY olan grupta anlamlı olarak daha fazla bulundu. Barco ve ark. senkopun APE hastaları üzerine etkisini araştırdıkları meta-analizde, PE hastalarının %16'sında senkop şikâyeti olduğunu ve senkopun daha anstabil hemodinamik durum ve RVY ile ilişkili olduğunu bulmuştur.¹³⁰ Ayrıca, Lee ve ark. PE hastalarında senkopun klinik önemini araştırdıkları çalışmada, senkop prevelansını %4,2 tespit etmiştir ve senkopu olan hastalarda RVY oranı ve pıhtı yükünün daha yüksek olduğunu bulmuştur.¹³¹ Çalışmamızda, RVY hastalarında senkopun daha fazla olmasının nedeni, RVY hastalarında gelişen hipotansiyon olabilir. Ayrıca, RVY'de RV duvar gerilimi nedeniyle oluşan aritmiler veya kalp kapak bozuklukları da senkopun nedeni olabilir.

Pulmoner embolide, tanı koymak, kardiyak yüklenme ciddiyetini değerlendirmek ve diğer patolojileri dışlamak için çekilen EKG'de görülen en sık patolojik bulgunun sinüs taşikardisi olduğu bildirilmiştir.^{39,114,115} Diğer yandan, Kucher ve ark. PE hastalarında çekilen EKG'de tespit edilen patolojik bulguların olumsuz klinik sonuçlar ile ilişkisini araştırmış ve RBBB'nin RVY olan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuştur.¹¹⁴ Bizim çalışmamızda da, EKG'de en sık patolojik bulgu sinüs taşikardisiydi. Fakat, RVY olan grupta RBBB anlamlı derecede daha yüksekti. RBBB'nin RVY hastalarında fazla olmasının nedeni, artan RV duvar gerilimi veya duvar hareket bozukluğu nedeniyle aritmilere neden olması olabilir.

PE'den şüphelenildiğinde klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla PE ön tanısını güçlendirici birçok klinik tahmin skorlaması geliştirilmiştir. Wells skoru, pulmoner emboliden şüphelenilen hastalarda BTPA uygulama kararı almaya yardımcı olmak için geliştirilmiş klinik tahmin skorlarından biridir.^{2,3} Zhang ve ark. PE'nin dışlanmasında Wells skoru kullanılmasının yüksek oranda doğruluk ve negatif öngörü sağladığını belirtmiştir.^{126,132} Çalışmamızda, Wells skorunu PE hastalarında RVY'yi tahmin etmedeki etkinliği açısından değerlendirdik. Çalışma verilerimize göre, RVY olan hastalarda olmayanlara göre Wells skoru daha yüksekti; fakat, bu sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Bu sonuçlara göre, düşük Wells skorunun PE dışlanmasında etkin olmakla birlikte tek başına yeterli olmadığı kanaatine vardık.

sPESI, PE tanısı alan hastaların hastalık ciddiyetini ve 30 günlük mortalitesini tahmin etmek için geliştirilmiş bir sınıflamadır.¹²⁵ Çalışmamızda, sPESI sınıflaması düşük risk olan 9 hastanın 3'ünde RVY tespit ettik. Bu sonuçlarda, RVY olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Literatürde sPESI sınıflamasının RVY'yi belirleme veya öngörmedeki başarısını araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışma verilerimize göre, sPESI sınıflaması ile RVY arasında ilişki yoktu. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda, sPESI'nin, RVY'yi dışlamak için duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktü. sPESI, vital bulgular ve demografik özellikler ile belirlenen bir skorlamadır. Dolayısıyla, anstabil olmayan RVY/submasif PE hastalarını belirleyememiş olabilir.

EKO, PE tanısını koyma, tedavi protokolünü belirleme, kardiyak fonksiyonları değerlendirme ve diğer tanıları dışlamak amacıyla kullanılan noninvaziv bir tetkiktir. Hemodinamisi bozulmuş PE hastalarında, EKO ile RVY'nin tespiti trombolitik uygulanması için yol gösterici olabilir.³ Bir meta-analizde, APE'nin tanı ve tedavisinde EKO'nun yerinin olduğu, tanıda yüksek özgüllük (%83) ve düşük duyarlılık (%53) gösterdiği; ancak, kesin tanı için altın standart olmadığı belirtilmiştir.¹³³ Çalışmamızda, hastaların %43,6'sına yapılmış olan EKO, RVY hastalarının yaklaşık %51'ini tespit edebildi. Bu sonuçlar, RVY olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Çalışmamızda, PE tanı ve tedavisinde özgüllüğü yüksek bir test olan EKO'nun RVY'yi tespitindeki düşük oranının nedeni, EKO yapan kardiyoloğun EKO tecrübesindeki yetersizliği ya da EKO bulguları kayıtlarındaki veri eksikliği olabilir.

Çalışmamızda, pulmoner arteriyel yapının obstrüksiyon düzeyini hesaplamak için Qanadli skorunu kullandık. Obstrüksiyon düzeyinin PE hastalarında risk sınıflamasında, RVY'yi tahmin etmede ve prognozu değerlendirmede kullanılabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir.^{123,126,134-138} Bunların aksine, Bach ve ark. pulmoner arteriyel tıkanıklık düzeyi ile prognoz arasında ilişki olmadığını¹³⁹, Ghuysen ve ark. da tıkanıklık düzeyi ile hastaların sonlanımı arasında ilişki olmadığını göstermiştir.¹⁴⁰ RVY olan PE hastalarında Qanadli skoru kesme değerini araştıran birkaç çalışma mevcuttur; El-Menyar ve ark QS >18,^{93,137} Zhang ve ark. QS >14¹²⁶ ve Rodrigues ve ark. ise QS >13,7⁵⁸ bulmuştur. Qanadli ve ark. QS >16 olmasının %90 sensitivite ile RVY'yi tespit ettiğini göstermiştir.¹²³ Akhoundi ve ark. ise PE hastalarında Qanadli skorunun kısa dönem mortalite üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, 30 gün içinde mortalite gelişenlerde QS >16,8 olarak

bulmuştur.¹³⁸ Çalışmamızda, Qanadli skorunun kesme değerini 8 (sensitivite %59,3, spesifisite %83,1, %95 GA: 0,705-0,848) ve RVY olan hastalarda Qanadli skoru ortancasını 10 (IQR: 4-13, spesifisite %100) olarak bulduk. Yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizinde QS >8 olmasının APE hastalarında RVY aOR: 5,56 (%95 GA: 2,38-12,99) olduğunu bulduk. Hesapladığımız QS kesme değeri literatür verilerine göre daha düşüktü. Bunun nedeni, bilgisayarlı tomografi cihazlarında yeni gelişen teknolojiyle beraber trombüs yükünü hesaplayan hekimin farkındalığı olabilir. Yetkin bir radyoloğun PE ön tanısıyla bir BTPA'yı yorumlarken Qanadli skorunu da hesaplaması, hastayı değerlendiren hekimin hastanın ciddiyetini algılamasına, RVY'yi öngörmesine ve gerekli tedaviyi daha hızlı uygulamasına yardımcı olabilir.

Goraya ve ark. APE hastalarında, 1 aylık mortaliteyle ilişkili hs-cTn kesme değerini 12 pg/mL ve RVY hastalarında, 1 aylık mortaliteyle ilişkili hs-cTn kesme değerini 87 pg/mL olarak hesaplamıştır.¹⁴¹ Farmakis ve ark. sağlıklı bireylerde kardiyak risk sınıflandırması çalışmasında, hs-Troponin I'yı araştırmış; erkeklerde >12 ng/L ve kadınlarda >10 ng/L olan değerleri yüksek risk olarak bulmuştur.⁸⁵ Seropian ve ark. RVY olan PE hastalarında hs-cTnT'nin kesme değerini, <75 yaş hastalarda ≥ 14 pg/mL ve >75 yaş hastalarda ≥ 45 pg/mL olarak yaşa göre düzeltilmiş iki farklı değer bulmuştur.¹⁴² Ebner ve ark. PE hastalarında hs-cTnI'nin kötü sonlanıma etkisini araştırmış ve hs-cTnI >16 pg/mL olmasının olumsuz sonuçla ilişkili olduğunu, cinsiyete göre kesme değer hesaplamının gerekmediğini ve hs-cTnI ile hs-cTnT'nin birbirini yerine kullanılabileceğini göstermiştir.⁸⁷ Çalışmamızda, hs-cTnT medyan değerini RVY olan grupta 43 ng/L (IQR: 24-83) ve olmayan grupta 26 ng/L (IQR: 10-48) bulduk. Bu farklılık, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı. RVY olan PE hastalarında hs-cTnT'nin kesme değerini 35 ng/L (sensitivite %62,96, spesifisite %66,1, %95 GA: 0,599-0,759) bulduk. PE hastalarında hs-cTnT >35 ng/L olmasının tek değişkenli lojistik regresyon analizinde RVY OR: 3,32 (%95 GA: 1,64-6,69, p=,001) ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde RVY aOR: 1,57 (%95 GA: 0,63-3,94, p=0,336) olduğunu bulduk. hs-cTnT seviyesi ile RVY arasındaki dinamik ilişkinin daha iyi anlaşılması için hs-cTnT'nin persantil aralıklarına göre lojistik regresyon analizini yaptık ve 0.-25.-50.-75.-100. persantil aralıklarında taşıdığı RVY riskini hesapladık. hs-cTnT'nin 75-100. persantil aralığında (kesme değeri ≥ 64 ng/L) olması RVY OR: 4,846 (%95 GA: 1,741-13,486, p=0,003) olduğunu bulduk. Bulduğumuz kesme değeri, literatür verilerine benzerdi. Fakat, troponin artışı, emboli sonrası 12 saate

kadar yükselmeyip emboli sonrası 40 saatte normal aralığa dönebildiğinden hastanın şikâyetinin başlangıç zamanına göre troponin değerleri yanlış ölçülmüş olabilir. Ayrıca, RVY hastalarında renal hastalıklar daha çok olduğundan bu hastalarda anormal böbrek fonksiyonları da troponin değerini etkilemiş olabilir.

Seropian ve ark. PE hastalarında NT-proBNP ≥ 600 pg/mL olmasının RVY'yi tahmin etmede başarılı olduğunu bulmuştur¹⁴² ve bu sonuç, başka çalışmalarla desteklenmiştir.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Vuilleumier ve ark. kardiyak biyobelirteçlerin masif PE hastalarında risk sınıflandırmasındaki yeri üzerine yaptıkları çalışmada, NT-proBNP >300 pg/ml olmasının PE hastalarında olumsuz sonucun güçlü öngörücüsü olduğunu¹⁴⁶ ve Maziere ve ark. da PE hastalarında risk sınıflandırması üzerine yaptıkları çalışmada, NT-proBNP >1000 pg/ml olmasının kötü sonlanımla ilişkili olduğunu bulmuştur.¹⁴⁷ Çalışmamızda, NT-proBNP medyan değerini, RVY olan grupta 1562 ng/L (IQR: 466-5850) ve olmayan grupta 511 ng/L (IQR: 163-1980) bulduk. Bu farklılık, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı. RVY olan PE hastalarında NT-proBNP'nin kesme değerini 672 ng/L (sensitivite %70,37, spesifisite %59,32, %95 GA: 0,569-0,732) bulduk. PE hastalarında NT-proBNP >672 ng/L olmasının tek değişkenli lojistik regresyon analizinde RVY OR: 3,46 (%95 GA: 1,71-7,01, $p=0,001$) ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde RVY aOR: 1,49 (%95 GA: 0,58-3,83, $p=0,408$) olduğunu bulduk. NT-proBNP seviyesi ile RVY arasındaki dinamik ilişkinin daha iyi anlaşılması için NT-proBNP'nin persantil aralıklarına göre yapılan lojistik regresyon analizinde 0.-25.-50.-75.-100. persantil aralıklarında taşıdığı RVY riskini hesapladık ve NT-proBNP değerinin 75-100. persantil aralığında (kesme değeri >3708 ng/L) olmasının RVY OR: 3,852 (%95 GA: 1,401-10,590, $p=0,009$) olduğunu bulduk. Bulduğumuz NT-proBNP kesme değeri, literatürde RVY hastaları için tespit edilen kesme değerleri ile benzerdi. NT-proBNP artışı, miyokard gerilimi yapan RVY dışı diğer hastalıklardan da kaynaklanabilir. Fakat, kardiyak komorbiditeler, RVY olan grupta daha az olduğundan bu etiyolojiyi göz ardı edebiliriz.

Literatürde hs-cTnT ve NT-proBNP'nin RVY gelişmesi üzerine riskini kategorileştiren bir çalışmaya rastlamadık.

PE hastalarında renal fonksiyon RVY nedenli bozulmakta; BUN, kreatinin artmakta ve eGFR azalmaktadır. Fang ve ark. yaptığı çalışmada, artan BUN'un RVY'nin iyi bir göstergesi olduğunu bildirmiştir.^{148,149} Öte yandan, Altınsoy ve ark. böbrek fonksiyonunun

APE’de prognostik önemini araştırdıkları çalışmada, BUN’un olumsuz olaylar üzerinde etkisinin olmadığını, fakat eGFR’nin olumsuz olayla sonuçlanan grupta daha düşük olduğunu bulmuştur.⁹⁷ Elshahaat ve ark. laboratuvar tetkiklerinin PE hastalarının tedavisine etkisini araştırdıkları çalışmada kreatininin PE ciddiyetine etkisi olmadığını bulurken¹⁵⁰; Fang ve ark. PE hastalarında serum biyobelirteçlerinin mortalite üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, kreatininin mortalite ile sonuçlanan grupta hayatta kalanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.¹⁴⁸ Çalışmamızda, RVY olan grupta olmayan gruba göre BUN ve kreatinin daha yüksek, eGFR’yi ise daha düşük bulduk. Bu farklılıklar, istatistiksel olarak anlamlıydı. eGFR’nin RVY hastalarında daha düşük olmasının nedeni, RVY grubunda eşlik eden renal hastalıkların daha sık olması, RVY sonucu gelişen obstrüktif şok/hipotansiyon nedenli renal dolaşımın bozulması ya da RVY hastalarında daha fazla üretilen medyatörlerin böbreğe verdiği zarar olabilir. Ayrıca, çalışmamızda, hastaların hastaneye başvuru anındaki BUN, kreatinin ve eGFR değerlerine bakıldı; fakat, hastalar takip edilmediğinden bu değerler arasındaki değişimin takibi yapılmadı. Bu değişimin takibi, RVY olan PE hastalarının prognozu hakkında daha iyi bilgi verebilir.

Şok durumunda metabolik durumu gösteren laktat, PE hastalarında prognostik bir gösterge olarak kullanılabilir.⁷ Vanni ve ark. PE hastalarında laktatın prognostik etkisini araştırdığı çalışmada, laktat ≥ 20 mg/dL olmasının mortaliteyle ilişkili olduğunu gösterdi.⁷⁵ Peng ve ark. YBÜ’de yatan PE hastalarında, laktat ile mortalite ilişkisini araştırmış ve mortalite grubunda, laktat seviyesini hayatta kalan gruba göre daha yüksek bulmuştur.¹⁵¹ Çalışmamızda ise, RVY olan ve olmayan gruplar arasında literatürün aksine plazma laktat seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmedik; ancak, RVY olan grupta daha yüksek bulduk. Literatürde, laktat ile PE arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çoğu YBÜ’de yatan hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmaların popülasyonu, submasif PE ya da masif PE tablosundaki şok hastalarıdır. Bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonu farklı olduğundan laktat düzeyleri gruplar arasında farklılık içermemiş olabilir. Ayrıca, sadece başvuru anındaki laktat düzeyine baktık. Laktat klirensi takibi yapsaydık farklı sonuçlar elde edebilirdik.

PE hastalarında sodyum değerinde düşüklük olması sık görülen bir tablodur. PE hastalarında hiponatremi, hastanede yatış ve mortalite ile ilişkilidir.¹⁰³ Zhou ve ark. PE hastalarında hiponatreminin kısa dönemde mortaliteye etkisini araştırdığı çalışmada,

hiponatremisi (<135 mmol/L) olan hastalarda sodyum değerindeki her 1 mmol/L'lik artışın mortalite riskini 0,924 kat azalttığını göstermiş⁶ ve hiponatremiyle PE mortalitesindeki ilişki başka birçok çalışma ile desteklenmiştir.^{152,153} Çalışmamızda ise, literatürün aksine RVY olan ve olmayan gruplar arasında sodyum seviyesinde istatistiksel olarak farklılık tespit etmedik. Sodyumu RVY olan ve olmayan grupta normal aralıkta (135-145 mmol/L) bulduk. Literatürdeki çalışmalarda hastalar 2-10 yıl kadar takip edilmiş ve hiponatremi ile PE'nin uzun süreli kötü sonlanımı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamızda, hastaların hastaneye başvuru anındaki sodyum değerine bakıldı; hastalar takip edilmediğinden RVY hastalarındaki sodyum deltası hesaplanamadı. Bu da sodyum ile RVY arasındaki ilişki hakkındaki yorumumuzu kısıtlamaktadır.

C-reaktif protein, inflamasyon durumunda bir yanıt göstergesi olarak artar. Artan CRP'ye yanıt olarak tromboza eğilimin arttığı bildirilmiştir.¹⁰⁵ Abul ve ark. RVY olan APE hastalarında olmayanlara göre CRP'yi daha yüksek bulmuş ve CRP'nin mortalitede artışa neden olduğunu göstermiştir.^{107,150} Gürkan ve ark. çalışmalarında, CRP'nin PE tanısı koymada duyarlılığını %84,7 ve özgüllüğünü %42,4 bulmuştur.⁹ Çalışmamızda ise, CRP'yi RVY olan grupta daha yüksek bulduk; fakat gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit etmedik.

Cho ve ark. APE hastalarında, BTPA ile RVY tanısı alan ve almayan hastaların acil servis sonlanımlarını karşılaştırmış ve RVY olan hastalarda YBÜ yatış oranını ve mortaliteyi yüksek bulmuştur. Bu çalışma ile BTPA'da bakılan RVY bulgularının APE'de klinisyenlere risk belirleme ve hastalığı sınıflandırmada yardımcı olacağı kanaatine varmıştır.¹⁵⁴ Babes ve ark. RVY bulgularının hastane sonlanımı üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, RVY'nin olumsuz sonucun öngörücüsü olduğunu bulmuştur.¹⁵⁵ Meinel ve ark. ise yaptıkları çalışmada, RVY'nin tüm nedenlere bağlı ölüm oranını 2,5 kat ve PE nedenli ölüm oranını da 5 kat artırdığını bulmuştur.¹⁵⁶ Çalışmamızda, YBÜ'ye yatış oranını RVY olan hastalarda %38,3 ve olmayan hastalarda %18,6 bulduk. Hastane içi mortalite oranını RVY olan hastalarda %3,7 ve olmayan hastalarda %1,7 bulduk. RVY olmayan grupta, hastaların çoğu ya eve taburcu oldu (%40,7) ya da servise yatışı yapıldı (%37,3). Bu da RVY hastalarının hemodinamik durumunun daha anstabil olması nedeniyle YBÜ'ye yattığını ve RVY olmayan hastaların ise ya servise yattığını ya da ayaktan tedavi önerileriyle eve taburcu olduğunu göstermektedir. Bu bulgular da literatür ile uyumluydu.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamız, tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması nedeniyle tüm pulmoner emboli hastaları çalışmaya dahil edilememiş olabilir. Ayrıca, sonuçlarımız genellenemez.

Çekilen BTPA’da verilen kontrast madde intrakardiyak ölçümleri değerlendirmek için uygun fazda olmadığından akut pulmoner emboli hastalarında RVY’nin kardiyak bulguları eksik değerlendirilmiş olabilir.

Hastaların hastaneden taburculuğu sonrasında takipleri yapılmadığı için RVY ile taburculuk sonrası sağlık durumları, uzun süreli kötü sonlanım ve uzun süreli mortalite arasındaki ilişki incelenemedi.

Sonuçlar, çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük olması gözönünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pulmoner emboli hastalarında ileri yaş, kadın cinsiyet ve hipertansiyon varlığında sağ ventrikül yüklenmesi açısından dikkatli olunmalıdır.

Akut pulmoner emboli hastalarında senkop şikâyeti, düşük parmak ucu oksijen satürasyonu, hs-cTnT >35 ng/L, NT-proBNP >672 ng/L, eGFR <71 mL/dak/1,73m² ve Qanadli skoru >8 olması sağ ventrikül yüklenmesini tahmin etmede kullanılabilir. Bu konuda daha fazla araştırma yapılması gereklidir.



8. ÖZET

Sağ ventrikül yüklenmesi olan ve olmayan akut pulmoner emboli hastalarında kardiyak ve non-kardiyak laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: Akut pulmoner emboli (APE) hastasında sağ ventrikül yüklenmesi (RVY) olması tedavi protokolünün belirlenmesinde, mortalite ve morbiditede kritik rol oynamaktadır. Çalışmanın amacı, APE hastasında RVY'yi tahmin etmek için kardiyak ve non-kardiyak laboratuvar tetkiklerinin tanısal değerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 3. basamak bir üniversite hastanesinin acil servisine Mart 2023 ile Mart 2024 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri APE tanılı tüm hastalar dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi bulguları ile RVY tanısı koyuldu. APE hastalarında RVY'yi belirlemek için yüksek hassasiyetli troponin T (hs-troponin T), amino-terminal prohormon beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), kan üre azotu (BUN), kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), sodyum, laktat, Qanadli skoru (QS) ve C-reaktif proteinin (CRP) tanısal değeri ROC analizi ile belirlendi. RVY oluşumunda etkili faktörler için lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 140 hasta dahil edildi. 81 hastada (%57,9) RVY tespit edildi; hastaların 50'si (%61,7) kadın olup ortalama yaş 69 ± 14 tü. 59 hastada (%42,1) RVY yoktu; hastaların 25'i (%42,4) kadın olup yaş ortalaması 63 ± 16 idi. RVY varlığı için biyobelirteçlerin kesme değerleri; hs-troponin T: 35 ng/L (sensitivite %62,96, spesifisite %66,10, %95 GA: 0,599-0,759), NT-proBNP: 672 ng/L (sensitivite %70,37, spesifisite %59,32, %95 GA: 0,569-0,732), eGFR: 71 mL/dak/1,73m² (sensitivite %56,79, spesifisite %76,27, %95 GA: 0,574-0,737) ve QS: 8 (sensitivite %59,26, spesifisite %83,5, %95 GA: 0,705-0,848) bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde QS >8 olmasının APE hastalarında RVY düzeltilmiş OR: 5,56 (%95 GA: 2,38-12,99) olduğu bulundu.

Sonuç: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucuna göre hs-cTnT, NT-proBNP, eGFR ve Qanadli skoru arasından Qanadli skoru >8 olması sağ ventrikül yetmezliğini tahmin etmekte kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: pulmoner emboli, yüksek hassasiyetli troponin T, amino-terminal prohormon beyin natriüretik peptid, sağ ventrikül yüklenmesi, Qanadli skoru.



9. ABSTRACT

Comparison of cardiac and non-cardiac laboratory tests in patients with acute pulmonary embolism with and without right ventricular overload

Introduction and Objective: The presence of right ventricular overload (RVO) in patients with acute pulmonary embolism (APE) plays a critical role in determining the treatment protocol and in mortality and morbidity. The aim of the study was to determine the diagnostic value of cardiac and non-cardiac laboratory tests to estimate RVO in patients with APE.

Materials and Methods: This retrospective study included all patients aged 18 years and over with APE who presented to the emergency department of a tertiary university hospital between March 2023 and March 2024. RVO was diagnosed based on computed tomography pulmonary angiography findings. To determine RVY in APE patients, the diagnostic values of high-sensitivity troponin T (hs-troponin T), amino-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), sodium, lactate, Qanadli score (QS) and C-reactive protein (CRP) were determined by ROC analysis. Logistic regression analysis was performed for the factors affecting the formation of RVO.

Results: The study included 140 patients. RVO was detected in 81 patients (57.9%); 50 patients (61.7%) were female and the mean age was 69 ± 14 years. RVO was not present in 59 patients (42.1%); 25 patients (42.4%) were female and the mean age was 63 ± 16 years. Cut-off values of biomarkers for the presence of RVO were; hs-troponin T: 35 ng/L (sensitivity 62.96%, specificity 66.10%, 95% CI: 0.599-0.759), NT-proBNP: 672 ng/L (sensitivity 70.37%, specificity 59.32%, 95% CI: 0.569-0.732), eGFR: 71 mL/min/1.73m² (sensitivity 56.79%, specificity 76.27%, 95% CI: 0.574-0.737) and QS: 8 (sensitivity 59.26%, specificity 83.5%, 95% CI: 0.705-0.848). In multivariate logistic regression analysis, it was found that QS >8 had a RVO adjusted OR of 5.56 (95% CI: 2.38-12.99) in APE patients.

Conclusion: According to the results of multivariate logistic regression analysis, a Qanadli score of >8 among hs-cTnT, NT-proBNP, eGFR and Qanadli score can be used to predict right ventricular failure.

Key Words: pulmonary embolism, high-sensitivity cardiac troponin T, amino-terminal prohormone brain natriuretic peptide, right ventricular overload, Qanadli score.



10.EK

10.1. Olgu Rapor Formu

Sağ Ventrikül Yüklenmesi Olan ve Olmayan Akut Pulmoner Emboli Hastalarında Kardiyak ve Non-kardiyak Laboratuvar Tetkiklerinin Karşılaştırılması				
<u>DAHİL EDİLME KRİTERLERİ</u> Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran; -18 yaş ve üzeri, -Kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi ile pulmoner emboli tanısı alan tüm hastalar			<u>DIŞLAMA KRİTERLERİ</u> -Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden verilerine ulaşılamayan ve/veya verileri eksik olan hastalar, -Travma hastaları	
ORF Sıra No:			Hasta No:	
Yaş (yıl)		Cinsiyet:	K	E

Başvuru Şikâyeti	Nefes darlığı	Göğüs ağrısı	Kanlı balgam	Çarpıntı	Halsizlik	Fenalık hissi	Tansiyon düşüklüğü	Bayılma	Bacak ağrısı	Bilinç değişikliği
---------------------	---------------	--------------	--------------	----------	-----------	---------------	--------------------	---------	--------------	--------------------

Vital Bulgular	Ateş	Nabız	Solunum sayısı	Kan basıncı		SpO2
				SKB:	DKB:	

Kardiyak Hastalıklar		Ek Hastalıklar		Risk Faktörleri	
YOK	HT KAH KY Ritm bozukluğu	YOK	DM İskemik SVO Astım/KOAH Renal hastalık PE/DVT Malignite → ...	YOK	Malignite İmmobilite Cerrahi öykü Travma Romatizmal hastalık Pıhtılaşma bozukluğu (protein C/S eksikliği, hiperhomosisteinemi, antitrombin eksikliği, antifosfolipid sd...)

Kullandığı İlaçlar	YOK	Anti-agregan	Anti-koagulan	Prokoagulan traneksamik asit, OKS (östrojen), protrombin kompleks konsantresi, TDP, kriyopresipitat, desmopressin, aminokaproik asit, aprotinin)

Wells skoru	DVT semptom-bulgusu var (3)	En olası tanı PE (3)	Nabız ≥ 100 (1,5)	İmmobilizasyon (Son 1 ay) (1,5)	DVT-PE öyküsü (1,5)	Hemoptizi (1)	Malignite (1)	Düşük olasılık (<2) Orta olasılık (2-6) Yüksek olasılık (>6)
-------------	--------------------------------	-------------------------	---------------------------	---------------------------------------	------------------------	------------------	------------------	--

Laboratuvar Değerleri	
hs-Troponin T:	BUN:
NT-proBNP:	Sodyum:
D-dimer:	CRP:
Üre:	eGFR:
Kreatinin:	Laktat:

Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (sPESI)			
Yaş	>80 yıl ise	1 puan	<u>Skor Risk Grubu</u> 0 puan → Düşük risk ≥ 1 puan → Yüksek risk
Malignite	VAR ise	1 puan	
Kardiyopulmoner hastalık	VAR ise	1 puan	
Kalp hızı	≥ 110 /dakika	1 puan	
Sistolik kan basıncı	<100 mmHg	1 puan	
O2 satürasyonu	<90 %	1 puan	

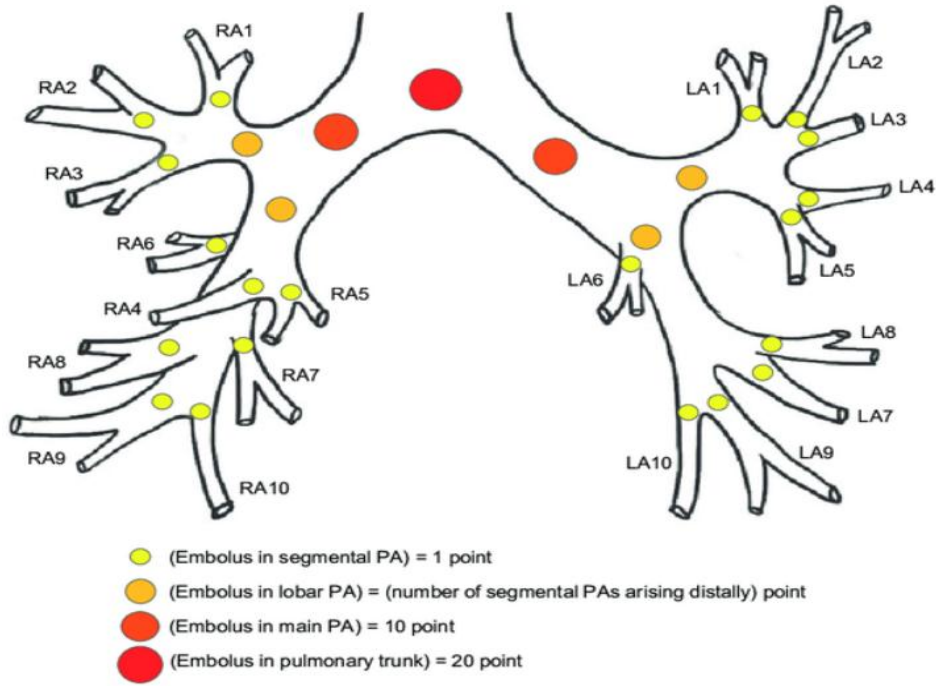
EKG Bulgusu	
EKG	YOK
EKG bulguları	NORMAL
Sinüs taşikardisi	
AF	
V1-V4, D2,3 T inversiyonu	

S1Q3T3	
RBBB	
LBBB	
V1'de dominant R	
Diğer patolojiler	

Ekokardiyografi Bulgusu	
Ekokardiyografi	YOK
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF %)	
Sağ kalp boşluklarında hareketli trombus	
Sağ ventrikül/sol ventrikül oranı	
Sağ ventrikül duvarlarında hipokinezi/akinezi	
Pulmoner arter dilatasyonu	
Ortalama pulmoner arteriyel basınç (PAB)	
Vena kava inferior dilatasyonu	
Triküspit kapak yetersizliği	

Acil Servis Sonlanımı	Acil Servis Tedavisi
- Eve taburcu - Servis yatış - YBÜ yatış - Acil serviste mortalite - Servis/YBÜ'de mortalite (Kaçınıcı gün?) → ...	- Unfraksiyone heparin - DMAH - Trombolitik - Cerrahi embolektomi - Faktör Xa inhibitörü

Kontrastlı Toraks BT Sonucuna Göre Radyoloji Doktoru Tarafından Doldurulacaktır		
PE Olan Hastalarda RV Yüklenmesinin BT Bulguları	Qanadli skoru	
	RV/LV oranı	
	İnterventriküler septal eğilme	
	Pulmoner arter çapı/aorta çapı	
	VKI içine reflü	
	RV yüklenme bulgusu	YOK



Akut Pulmoner Embolide Qanadli Skorunun Şematik Diyagramı.

Vasküler obstrüksiyon yüzdesi, hasta skorunun maksimum toplam skora bölünmesi ve sonucun 100 ile çarpılmasıyla hesaplanır.

$(n \times d) / 40 \times 100,$

n, pulmoner arter ağacındaki proksimal trombüsün distalden çıkan segmental dalların toplam sayısına eşit olması (minimum, 1; maksimum, 20)

d, tıkanıklığın derecesi (0=trombüs yok; 1=kısmen tıkalı trombüs; 2=tam tıkanma).

10.2. Etik Kurul Onam Formu



T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3. Kat, 41380 Umuttepe Yerleşkesi / KOCAELİ	
	Tel / Faks / E-posta	0262 303 8118- gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr	
Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	"Sağ Ventrikül Yüklenmesi Olan ve Olmayan Akut Pulmoner Emboli Hastalarında Kardiyak ve Non-kardiyak Laboratuvar Tetkiklerinin Karşılaştırılması"	
	Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Murat PEKDEMİR	
	Sorumlu Arş. Uzmanlığı	Acil Tıp Anabilim Dalı	
Karar ve Dayanak	Tarih : 14.03.2024	Karar No: KÜ GOKAEK- 2024/06.21	Proje No: 2024/179
	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi ilgili maddelerine göre; yukarıda ismi geçmekte olan araştırmacının sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru ☒ dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, ☐ gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve		

araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan, Uygun bulunmuştur.

Uygun bulunmamıştır.

☐ Kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir.

ETİK KURUL

ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Toplantıda Bulunma	İmza
Prof. Dr. Bülent KARA Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	B Kara
Doç. Dr. Aslıhan AKPINAR	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	Aslıhan Akpınar
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	Biyoistatistik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	Canan Baydemir
Prof. Dr. Enver Alper SİNANOĞLU Üye	Ağız Diş ve Çene Radyolojisi	Kocaeli Üni. Diş Hek. Fak.	Erkek	Evet	Enver Alper Sinanoğlu
Doç. Dr. Ceyla ERALDEMİR Üye	Biyokimya	Kocaeli Üni.	Kadın	Evet	Ceyla Eraldemir

		Tıp Fakültesi			
Doç. Dr. Banu İSKENDER İZGİ Üye	Tıbbi Biyoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Büşra ÖZBEK Üye	Patoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Hadi Ufuk YÖRÜKOĞLU Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Diğdem GÖVERTİ Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Hayır	
KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu		Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:		Sayfa
		Onay formu	01.02.2024/KOGOЕК00.1		1/1

11. KAYNAKLAR

1. Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB, Homayoon B, Santos-Martin EG. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist. *Insights Imaging*. 2019;10(1):18.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C ve ark. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European society of cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901647.
3. Türk toraks derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşı raporu 2021. Web sitesi: <https://toraks.org.tr/site/community/library/dwkHt8qc8GMSPZfT>. Erişim tarihi: 23 Eylül 2024.
4. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A ve ark. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2005;26(20):2166-2172.
5. Matskiv O, Kusiak A, Zwierko B, Dura M, Budzyński J. The risk factors for all-cause in-hospital death in patients with acute pulmonary embolism. *Medical Research Journal*. 2021;6(4):322-329.
6. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;227:251-256.
7. Biberoglu S, Küçükbezirci F. Acil serviste pulmoner emboli tanısı alan hastalarda plazma laktatının prognostik rolü. *Phnx Med J*. 2023;5(3):217-222.
8. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S ve ark. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373(8):697-704.
9. Gönkan Y, Babayiğit C, Dikmen N. Relationship between CRP, D-dimer, D-dimer/CRP with clinical probability and diagnostic value in patients with suspected pulmonary thromboembolism. *Izmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 2021;35(2):91-7.
10. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(6):585-593.
11. Raskob G, Angchaisuksiri P, Blanco A ve ark. Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(11):2363-71.
12. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692-699.

13. Sb S, Jb G, P K ve ark. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism. *Chest*. 2016;150(1):35-45.
14. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464-474.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2022. Web sitesi: <https://www.saglik.gov.tr/TR-103184/saglik-istatistikleri-yilligi-2022-yayinlanmistir.html>
Erişim tarihi: 13 Kasım 2024.
16. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ*. 2020;370:m2177.
17. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(2):92-98.
18. Anderson FA, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: A community-wide survey. *Journal of Vascular Surgery*. 1992;16(5):707-714.
19. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester venous thromboembolism study. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):425-430.
20. Beam DM, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Richman PB, Kline JA. Risk of thromboembolism varies, depending on category of immobility in outpatients. *Ann Emerg Med*. 2009;54(2):147-152.
21. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for Factor V Leiden (activated protein c resistance). *Blood*. 1995;85(6):1504-1508.
22. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698-3703.
23. Shin WC, Woo SH, Lee SJ, Lee JS, Kim C, Suh KT. Preoperative prevalence of and risk factors for venous thromboembolism in patients with a hip fracture: an indirect multidetector CT venography study. *JBJS*. 2016;98(24):2089.
24. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-722.
25. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458-464.

26. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM ve ark. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245-1248.
27. Lapostolle F, Surget V, Borron SW ve ark. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med.* 2001;345(11):779-783.
28. Chee YL, Watson HG. Air travel and thrombosis. *British Journal of Haematology.* 2005;130(5):671-680.
29. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis Research.* 2004;114(5):409-414.
30. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2009;151(3):180-190.
31. Tolia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med.* 1996;335(2):108-114.
32. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005;193(1):216-219.
33. Maughan BC, Marin M, Han J ve ark. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: risk factors, diagnostic testing, and treatment. *Obstet Gynecol Surv.* 2022;77(7):433-444.
34. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2002;136(9):680-690.
35. Lowe GDO, Rumley A, Woodward M ve ark. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the third Glasgow monica survey I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *British Journal of Haematology.* 1997;97(4):775-784.
36. Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, Esmon CT, Ershler WB, Tracy RP. Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. *Blood.* 2007;110(9):3097-3101.
37. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute pulmonary embolism: a review. *JAMA.* 2022;328(13):1336-1345.
38. Chaudhry R, Omole AE, Bordoni B. Anatomy, thorax, lungs.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk470197>. Erişim tarihi: 20 ekim 2024.
39. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(10):1037-1052.
40. Wong KJ, Kushnir M, Billett HH. Saddle pulmonary embolism: demographics, clinical presentation, and outcomes. *Crit Care Explor.* 2021;3(6):e0437.

41. Keeling WB, Sundt T, Leacche M ve ark. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(5):1498-1502.
42. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-44.
43. Martínez-Sellés M, Bueno H, Sacristán A ve ark. Chest pain in the emergency department: incidence, clinical characteristics and risk stratification. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(9):953-959.
44. Klok FA, Huisman MV. Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1700275.
45. Lefevre-Scelles A, Jeanmaire P, Freund Y, Joly LM, Phillipon AL, Roussel M. Investigation of pulmonary embolism in patients with chest pain in the emergency department: a retrospective multicenter study. *European Journal of Emergency Medicine*. 2020;27(5):357.
46. Pernod G, Caterino J, Maignan M, Tissier C, Kassis J, Lazarchick J. D-dimer use and pulmonary embolism diagnosis in emergency units: why is there such a difference in pulmonary embolism prevalence between the United States of America and countries outside USA? *PLoS One*. 2017;12(1):e0169268.
47. Freund Y, Chauvin A, Jimenez S ve ark. Effect of a diagnostic strategy using an elevated and age-adjusted D-dimer threshold on thromboembolic events in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *JAMA*. 2021;326(21):2141-49.
48. Kearon C, de Wit K, Parpia S ve ark. Diagnosis of pulmonary embolism with D-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2125-2134.
49. Matthews JC, McLaughlin V. Acute right ventricular failure in the setting of acute pulmonary embolism or chronic pulmonary hypertension: a detailed review of the pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Cardiol Rev*. 2008;4(1):49-59.
50. Aktürk E, Kurtoğlu E, Ermiş N ve ark. Kompanse ve dekompanse kalp yetersizliği olan hastaların sol ventrikül hacim ve işlevlerinin gerçek zamanlı üç boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2012;40(5):419-26.
51. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL ve ark. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the european society of cardiology (ESC) and the european respiratory society (ERS): endorsed by: association for european paediatric and congenital cardiology (AEPC), international society for heart and lung transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37(1):67-119.
52. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry. *CHEST*. 2012;142(2):448-456.

53. Vonk Noordegraaf A, Galiè N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2011;20(122):243-253.
54. Mockel M, Searle J, Muller R ve ark. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The charité emergency medicine study (CHARITEM). *European Journal of Emergency Medicine*. 2013;20(2):103-8.
55. Taçoy G, Çengel A. In the light of current knowledge right ventricle. *Archives of the turkish society of cardiology*. 2014;42(6):574-584.
56. Shah AM, Shah SJ, Anand IS ve ark. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):104-115.
57. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(48):3452-3462.
58. Rodrigues AC, Guimaraes L, Guimaraes JF ve ark. Relationship of clot burden and echocardiographic severity of right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(3):509-515.
59. Puwanant S, Priester TC, Mookadam F, Bruce CJ, Redfield MM, Chandrasekaran K. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(6):733-737.
60. Cenkerova K, Dubrava J, Pokorna V, Kaluzay J, Jurkovicova O. Right ventricular systolic dysfunction and its prognostic value in heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2015;70(4):387-393.
61. Ashraf H, Rosenthal JL. Right heart failure: causes and clinical epidemiology. *Cardiology Clinics*. 2020;38(2):175-183.
62. La Vecchia L, Zanolla L, Varotto L ve ark. Reduced right ventricular ejection fraction as a marker for idiopathic dilated cardiomyopathy compared with ischemic left ventricular dysfunction. *American Heart Journal*. 2001;142(1):181-189.
63. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ ve ark. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(12):5-12.
64. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717-1731.
65. Arbulu A. Trivalvular/bivalvular heart: a philosophical, scientific and therapeutic concept. *J Heart Valve Dis*. 2000;9(3):353-357
66. Llosa JC, Gosalbez F, Cofiño JL, Naya JL, Valle JM. Pulmonary valve endocarditis: mid-term follow up of pulmonary valvectomies. *J Heart Valve Dis*. 2000;9(3):359-363.

67. Vogel M, Berger F, Kramer A, Alexi-Meshkishvil V, Lange P. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart*. 1999;82(1):30-33.
68. Mahmud E, Raisinghani A, Hassankhani A ve ark. Correlation of left ventricular diastolic filling characteristics with right ventricular overload and pulmonary artery pressure in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(2):318-324.
69. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-1389.
70. Arrigo M, Huber LC. Pulmonary embolism and heart failure: a reappraisal. *Card Fail Rev*. 2021;7:e03.
71. Davlouros PA, Niwa K, Webb G, Gatzoulis MA. The right ventricle in congenital heart disease. *Heart*. 2006;92(1):27-38.
72. Messika-Zeitoun D, Thomson H, Bellamy M ve ark. Medical and surgical outcome of tricuspid regurgitation caused by flail leaflets. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004;128(2):296-302.
73. Chin KM, Kim NHS, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coronary Artery Disease*. 2005;16(1):13-8.
74. Kasimir M. Reverse cardiac remodelling in patients with primary pulmonary hypertension after isolated lung transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004;26(4):776-781.
75. Vanni S, Viviani G, Baioni M ve ark. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Annals of Emergency Medicine*. 2013;61(3):330-338.
76. Douketis JD. Prognosis in pulmonary embolism. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2001;7(5):354.
77. Kürkciyan I, Meron G, Sterz F ve ark. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1529-1535.
78. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart*. 1997;77(4):346-349.
79. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P ve ark. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-2822.
80. Ten wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1685-1689.

81. Miller RL, Das S, Anandaragam T ve ark. Association between right ventricular function and perfusion abnormalities in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1998;113(3):665-670.
82. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-a consensus document of the joint European society of cardiology/American college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-69.
83. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O ve ark. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(11):2004-9.
84. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108(18):2191-2194.
85. Farmakis D, Richter D, Chronopoulou G ve ark. High-sensitivity cardiac troponin I for cardiovascular risk stratification in apparently healthy individuals. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2024;75:74-81.
86. Árnadóttir Á, Vestergaard KR, Pallisgaard J ve ark. High-sensitivity cardiac troponin T is superior to troponin I in the prediction of mortality in patients without acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2018;259:186-191.
87. Ebner M, Guddat N, Keller K ve ark. High-sensitivity troponin I for risk stratification in normotensive pulmonary embolism. *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00625-02020.
88. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ ve ark. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2001;86(5):1193-96.
89. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *circulation*. 2003;107(20):2545-2547.
90. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M ve ark. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000;102(8):865-870.
91. Tulevski I, Groenink M, Van Der Wall EE ve ark. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart*. 2001;86(1):27-30.
92. 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. *Clin Cardiol*. 2017;40(12):1271-78.

93. El-Menyar A, Asim M, Nabir S, Ahmed MN, Al-Thani H. Implications of elevated cardiac troponin in patients presenting with acute pulmonary embolism: an observational study. *J Thorac Dis.* 2019;11(8):3302-3314.
94. Pruszczyk P. Have we found how to identify candidates for thrombolysis among normotensive patients with acute pulmonary embolism? *Eur Respir J.* 2016;47(4):1054-56.
95. Carrier M, Righini M, Djurabi RK ve ark. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101(5):886-892.
96. Sasani H, Mutlu LC. Quantitative evaluation of computed tomography findings in patients with pulmonary embolism: the link between D-dimer level and thrombus volume. *Rev Assoc Med Bras.* 2021;67(2):218-223.
97. Altınsoy B, Öz İİ, Örnek T ve ark. Prognostic value of renal dysfunction indicators in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(6):554-561.
98. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):622-27.
99. Klein L, Massie BM, Leimberger JD ve ark. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail.* 2008;1(1):25-33.
100. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J ve ark. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the heart failure association and the working group on pulmonary circulation and right ventricular function of the european society of cardiology. *European Journal of Heart Failure.* 2016;18(3):226-241.
101. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney International.* 2008;73(9):1008-1016.
102. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA ve ark. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):1041-46.
103. Scherz N, Labarère J, Méan M, Ibrahim SA, Fine MJ, Aujesky D. Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(9):1178-83.
104. Marongiu F, Mameli A, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis: a clinical pathological entity distinct from pulmonary embolism? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2019;45(8):778-783.

105. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:124021.
106. Mitchell AM, Nordenholz KE, Kline JA. Tandem measurement of D-dimer and myeloperoxidase or C-reactive protein to effectively screen for pulmonary embolism in the emergency department. *Academic Emergency Medicine*. 2008;15(9):800-805.
107. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *Journal of Investigative Medicine*. 2011;59(1):8-14.
108. Habă M Ștefan C, Tudorancea I, Miftode R Ștefan ve ark. Pulmonary embolism risk assessment using blood copeptin concentration and pulmonary arteries thrombotic burden evaluated by computer tomography. *J Pers Med*. 2022;12(12):2084.
109. Galić K, Pravdić D, Prskalo Z, Kukulj S, Starčević B, Vukojević M. Prognostic value of lactates in relation to gas analysis and acid-base status in patients with pulmonary embolism. *Croat Med J*. 2018;59(4):149-155.
110. Özçete E, Uz İ, Altuntaş S, Karan D, Karbek Akarca F. The effect of lactate and lactate clearance on mortality in patients with acute pulmonary embolism in emergency department. *Anatolian Journal of Emergency Medicine*. 2022;5(2):68-73.
111. Stein PD, Terrin ML, Hales CA ve ark. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991;100(3):598-603.
112. Yoshinaga T, Ikeda S, Nishimura E ve ark. Serial changes in negative T wave on electrocardiogram in acute pulmonary thromboembolism. *International Journal of Cardiology*. 1999;72(1):65-72.
113. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism: predictive value of negative T waves in precordial leads-80 case reports. *Chest*. 1997;111(3):537-543.
114. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1-an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003;24(12):1113-1119.
115. Sallach J, Sallach S, Thomas J, Garcia M, Hudson M, McCord J. Prognostic value of electrocardiographic abnormalities in patients with acute pulmonary embolism. *CHEST Journal*. 2003;124.
116. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, Parker JA, Come PC, Goldhaber SZ. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J*. 1994;127(5):1371-1375.
117. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L ve ark. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Annals of Emergency Medicine*. 2014;63(1):16-24.

118. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *The American Journal of Cardiology*. 1996;78(4):469-473.
119. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *CHEST*. 2002;121(3):877-905.
120. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y ve ark. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med*. 1998;24(5):429-433.
121. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R ve ark. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest*. 1997;112(3):722-728.
122. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR ve ark. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(22):2317-27.
123. Qanadli Sd, El Hajjam M, Vieillard-Baron A ve ark. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176(6):1415-1420.
124. Sun ZT, Hao FE, Guo YM, Liu AS, Zhao L. Assessment of acute pulmonary embolism by computer-aided technique: a reliability study. *Med Sci Monit*. 2020;26:e920239-1-e920239-9.
125. Jiménez D, Aujesky D, Moores L ve ark. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(15):1383-89.
126. Zhang H, Cheng Y, Chen Z ve ark. Clot burden of acute pulmonary thromboembolism: comparison of two deep learning algorithms, Qanadli score, and Mastora score. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(1):66-79.
127. Stein PD, Matta F. Epidemiology and incidence: the scope of the problem and risk factors for development of venous thromboembolism. *Clin Chest Med*. 2010;31(4):611-28.
128. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2260-2265.
129. Nordenholz K, Ryan J, Atwood B, Heard K. Pulmonary embolism risk stratification: pulse oximetry and pulmonary embolism severity index. *J Emerg Med*. 2011;40(1):95-102.
130. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C ve ark. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *EUR Heart J*. 2018;39(47):4186-4195.

131. Lee YH, Cha SI, Shin KM ve ark. Clinical relevance of syncope in patients with pulmonary embolism. *Thromb RES*. 2018;164:85-89.
132. Zhang NJ, Rameau P, Julemis M ve ark. Automated pulmonary embolism risk assessment using the wells criteria: validation study. *JMIR Form Res*. 2022;6(2):e32230.
133. Oh JK, Park JH. Role of echocardiography in acute pulmonary embolism. *Korean J Intern Med*. 2023;38(4):456-470.
134. Praveen Kumar BS, Rajasekhar D, Vanajakshamma V. Study of clinical, radiological and echocardiographic features and correlation of Qanadli CT index with RV dysfunction and outcomes in pulmonary embolism. *Indian Heart J*. 2014;66(6):629-634.
135. Abdelwahab H wagih, Bondok K, Bakeer M, Arafa S, Batouty N. Relationship between clot burden in pulmonary computed tomography angiography and different parameters of right cardiac dysfunction in acute pulmonary embolism. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2020;31(1):21-24.
136. Rodrigues B, Correia H, Figueiredo Â ve ark. O valor da carga embólica na avaliação de disfunção ventricular direita no tromboembolismo pulmonar agudo: quantificando a causa e clarificando as consequências. *Revista Portuguesa De Cardiologia*. 2012;31(11):687-695.
137. El-Menyar A, Nabir S, Ahmed N, Asim M, Jabbour G, Al-Thani H. Diagnostic implications of computed tomography pulmonary angiography in patients with pulmonary embolism. *ANN Thorac Med*. 2016;11(4):269-276.
138. Akhoundi N, Sedghian S, Siامي A ve ark. Does adding the pulmonary infarction and right ventricle to left ventricle diameter ratio to the Qanadli index (a combined Qanadli index) more accurately, predict short-term mortality in patients with pulmonary embolism? *Indian J Radiol Imaging*. 2023;33(4):478-483.
139. Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J ve ark. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *European Journal of Radiology*. 2015;84(2):332-337.
140. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V ve ark. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2005;60(11):956-961.
141. Goraya SR, O'Hare C, Grace KA ve ark. Optimizing use of high-sensitivity troponin for risk-stratification of acute pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis*. Published online May 24, 2024.
142. Seropian IM, Chiabrando JG, Damonte JI ve ark. Prognosis of patients with acute pulmonary embolism and discordant right ventricle strain serum biomarkers. *International Journal of Cardiology*. 2021;340:88-93.
143. Janisset L, Castan M, Poenou G ve ark. Cardiac biomarkers in patients with acute pulmonary embolism. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(4):541.

144. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M ve ark. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2014;43(6):1669-1677.
145. Borkowski P, Singh N, Borkowska N, Mangeshkar S, Nazarenko N. Integrating cardiac biomarkers and electrocardiogram in pulmonary embolism prognosis. *Cureus*. 2024;16(2):e53505.
146. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F ve ark. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):391-398.
147. Maziere F, Birolleau S, Medimagh S ve ark. Comparison of troponin I and N-terminal-pro B-type natriuretic peptide for risk stratification in patients with pulmonary embolism. *EUR J Emerg Med*. 2007;14(4):207-211.
148. Fang J, Xu B. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio independently predicts mortality in critically ill patients with acute pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211010241.
149. Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M ve ark. The association of blood urea nitrogen levels with mortality in acute pulmonary embolism. *J Crit Care*. 2017;39:248-53.
150. Elshahaat HA, Zayed NE, Ateya MA monem, Safwat M, El Hawary AT, Abozaid MohammedMN. Role of serum biomarkers in predicting management strategies for acute pulmonary embolism. *Heliyon*. 2023;9(11):e21068.
151. Peng Y, Chen Z, Luo Z ve ark. Identifying prognostic factors for pulmonary embolism patients with hemodynamic decompensation admitted to the intensive care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(3):e36392.
152. Korkmaz I, Güven FMK, Eren SH ve ark. Baseline characteristics and the association between hyponatraemia and pulmonary embolism prognosis. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(3):331-335.
153. Sun N, Chen YQ, Sun BF, Yu FL, Yu B, Wu BX. Association between hyponatremia and hemodynamic and prognosis in patients with intermediate-risk acute pulmonary embolism. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2018;46(12):976-980.
154. Cho SU, Cho YD, Choi SH ve ark. Assessing the severity of pulmonary embolism among patients in the emergency department: utility of RV/LV diameter ratio. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242340.
155. Babes EE, Stoicescu M, Bungau SG ve ark. Left ventricle outflow tract velocity-time index and right ventricle to left ventricle ratio as predictors for in hospital outcome in intermediate-risk pulmonary embolism. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1226.
156. Meinel FG, Nance JW, Schoepf UJ ve ark. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2015;128(7):747-59.e2.