



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**PULMONER EMBOLİ KLİNİK SINIFLAMASI İLE KALP
TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (H-FABP)
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Betül IŞIK

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Edhem ÜNVER

ERZİNCAN
Tarih (2025)

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PULMONER EMBOLİ KLİNİK SINIFLAMASI İLE KALP
TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (H-FABP)
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Betül IŞIK

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Edhem ÜNVER

ERZİNCAN
Tarih (2025)

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Pulmoner Emboli Klinik Sınıflaması ile Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP) Arasındaki İlişkinin Araştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 22.02.2024 tarihinde, 2024-03/04 numaralı kararla onaylanmıştır. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Betül IŞIK

Tarih: 10.12.2025

İmza:

ÖNSÖZ

Tıp biliminin sürekli gelişen dinamik yapısı, kardiyopulmoner hastalıkların erken tanısı ve risk sınıflamasında biyobelirteçlerin önemini her geçen gün artırmaktadır. Pulmoner emboli; ani gelişen solunum ve dolaşım bozuklukları ile seyredebilen, yüksek mortalite riski taşıyan, acil tanı ve doğru risk değerlendirmesi gerektiren ciddi bir klinik tablodur. Bu nedenle hızlı tanı, risk sınıflaması ve prognoz tahmini, pulmoner emboli yönetiminde hayati öneme sahiptir. Bu tez çalışmasında, Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP) düzeylerinin pulmoner embolide prognostik değerinin belirlenmesi ve Troponin ile BNP'nin prognostik performanslarıyla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi, deneyim ve kıymetli rehberliği ile yolumu aydınlatan değerli danışmanım Prof. Dr. Edhem ÜNVER'e en içten şükranlarımı sunarım. Bilimsel katkıları, yapıcı eleştirileri ve destekleriyle çalışmama değer katan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Hasan ÖLMEZ ve Doç. Dr. Mustafa TOSUN'a teşekkür ederim. Çalışmanın istatistiksel analiz aşamasına sağladığı değerli katkı ve yönlendirmeleri için İstatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Serhat HAYME'ye de ayrıca teşekkür ederim. Veri toplama ve laboratuvar analiz süreçlerinde özverili desteğini esirgemeyen Biyokimya Uzmanı Dr. Murat GÜNEY'a da minnettarım.

Bu çalışmanın yürütülmesinde emeği geçen tüm klinik personeline, laboratuvar çalışanlarına ve gönüllü olarak katılan hastalara teşekkür ederim. Tez sürecim boyunca sabır, anlayış ve destekleriyle her daim yanımda olan aileme ve sevgili eşime minnettarlığımı özellikle ifade etmek isterim.

Bu tezin, pulmoner emboli yönetiminde biyobelirteçlerin prognostik değerine katkı sağlayacağına ve gelecekte yapılacak bilimsel araştırmalara ışık tutacağına yürekten inanıyorum.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	III
ÖNSÖZ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
1. TÜRKÇE ÖZET.....	10
2. ABSTRACT	11
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
4. GENEL BİLGİLER	14
4.1. TANIM	14
4.2. SOLUNUM SİSTEMİ ANATOMİSİ	14
4.3. PULMONER VASKÜLER ANATOMİ.....	15
4.4. EPİDEMİYOLOJİ.....	16
4.5. PREDİSPOZAN FAKTÖRLER	17
4.6. FİZYOLOGİ.....	19
4.6.1 Gaz değişiminde bozulma:	19
4.6.2 Kardiyovasküler değişiklikler:	20
4.6.3 İnfarktüs:.....	20
4.7. KLİNİK.....	20
4.8. KLİNİK OLASILIK SKORLAMALARI	21
4.8.1 Wells Skorlaması.....	21
4.8.2 Geneva Skorlaması	23
4.9. LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	24
4.9.1 Arteriyel Kan Gazı	24
4.9.2 Elektrokardiyogram	25
4.9.3 Akciğer Grafisi	25
4.9.4 Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi	26
4.9.5 Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi	28

4.9.6	Akciğer Sintigrafisi.....	28
4.9.7	Pulmoner Anjiyografi.....	29
4.9.8	Ekokardiyografi.....	29
4.9.9	Biyomarkerlar.....	29
4.10.	TEDAVİ ÖNCESİ RISK BELİRLEME.....	32
4.10.1	Düşük Riskli Hastalar.....	35
4.10.2	Orta Riskli Hastalar.....	35
4.10.3	Yüksek Riskli Hastalar.....	36
4.11.	PULMONER TROMBOEMBOLİ ŞİDDETİNİN KLİNİK PARAMETRELERİ.....	36
4.11.1	Sağ Ventrikül Boyutu ve Fonksiyonunun Görüntülenmesi.....	37
4.12.	TEDAVİ.....	39
4.12.1	Akut Fazda Tedavi.....	39
4.12.2	Akut Sağ Kalp Yetmezliği Tedavisi.....	40
4.12.3	Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu.....	41
4.12.4	Antikoagülan Tedavi.....	41
4.12.5	Reperfüzyon Tedavisi.....	45
4.12.6	Vena Cava İnferior Filtreleri.....	48
4.13.	GEBELERDE PULMONER EMBOLİ.....	48
5.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
5.1.	ÇALIŞMANIN AMACI.....	50
5.2.	ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	50
5.3.	ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	50
5.4.	VERİLERİN TOPLANMASI.....	51
5.5.	HASTA GRUPLARI VE KLİNİK SINIFLAMA.....	51
5.6.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	52
6.	BULGULAR.....	53
7.	TARTIŞMA.....	64
8.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
9.	KAYNAKLAR.....	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

AUC	Area Under the Curve (Eğri Altındaki Alan)
BTPA	Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
BNP	Brain Natriüretik Peptid
CK-MB	Kreatin Kinaz–Miyokard Bandı
DVT	Derin Ven Trombozu
EAA	Eğri Altındaki Alan (AUC'nin Türkçe karşılığı)
EKO	Ekokardiyografi
EKG	Elektrokardiyogram
H-FABP	Heart-type Fatty Acid Binding Protein (Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein)
HIT	Heparin ilişkili Trombositopeni
IVK	İnferior Vena Kava
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KDUS	Kompresyon Doppler Ultrasonografi
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
NIMV	Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
OR	Odds Ratio (Olasılık Oranı)
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PE	Pulmoner Emboli
PESİ	Pulmonary Embolism Severity Index (Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi)
PLT	Platelet (Trombosit)
Pro-BNP	Pro-Brain Natriüretik Peptid
PT	Protrombin Zamanı
PTE	Pulmoner Tromboemboli
PVD	Pulmoner Vasküler Direnç
ROC	Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşletim Karakteristiği)
RV	Sağ Ventrikül
SD / SS	Standard Deviation / Standart Sapma
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (İstatistiksel analiz programı)
TTE	Transtoraksik Ekokardiyografi
V/Q	Ventilasyon/Perfüzyon Oranı
V/P	Ventilasyon/Perfüzyon Oranı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akciğerlerin lobları ve fissürlerinin anatomik görünümü.....	15
Şekil 2. Pulmoner arter ve venlerin akciğer içi dallanma şeması.....	16
Şekil 3. Pulmoner embolide akciğer grafisi bulguları.	26
Şekil 4. Akut pulmoner embolide erken dönem mortalite riskine göre sınıflama.....	36
Şekil 5. H-FABP düzeyine ait ROC eğrisi -ciddi pulmoner emboli öngörüsü.....	57
Şekil 6. Pro-BNP düzeyine ait ROC eğrisi- ciddi pulmoner emboli öngörüsü.....	58
Şekil 7. Troponin düzeyine ait ROC eğrisi- ciddi pulmoner emboli öngörüsü.....	59



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Venöz tromboemboli için risk faktörleri	18
Tablo 2. Akut pulmoner emboli risk faktörleri	19
Tablo 3. Akut pulmoner embolide semptomlar	21
Tablo 4. Wells skorlaması	22
Tablo 5. Geneva skorlaması	23
Tablo 6. Hestia dışlama kriterleri	24
Tablo 7. Akut pulmoner embolide EKG bulguları	25
Tablo 8. PESİ skorlaması	33
Tablo 9. PESİ sınıflaması	33
Tablo 10. SPESİ skorlaması	35
Tablo 11. Katılımcı özellikleri ve Tanımlayıcı İstatistikler	53
Tablo 12. Pulmoner Emboli Şiddetine Göre Biyobelirteç Düzeyleri	54
Tablo 13. ROC Eğrisi Analizi-Biyobelirteçlerin Ciddi Pulmoner Emboli Öngörüsü	55
Tablo 14. H-FABP Düzeylerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	59
Tablo 15. Cinsiyet Değişkenine göre H-FABP (ng/ml)	60
Tablo 16. PESİ Skoru ile Biyobelirteçlerin Korelasyonları (Spearman's rho)	61
Tablo 17. Mortalite ile Biyobelirteçlerin İlişkisi	62

1. TÜRKÇE ÖZET

Pulmoner emboli (PE), yüksek mortalite riski taşıyan ve erken dönemde doğru risk sınıflamasının kritik önem arz ettiği bir klinik tablodur. Bu çalışmada, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) düzeylerinin akut pulmoner embolide klinik ciddiyet ile ilişkisi ve ciddi pulmoner emboliyi öngörmedeki prognostik rolünün değerlendirilmesi; ayrıca troponin ve pro-BNP düzeylerinin hastalık ciddiyeti ve prognoz ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Akut pulmoner emboli tanısı alan toplam 92 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $64,1 \pm 10,2$ yıl olup, %53,3'ü kadın (n=49) ve %46,7'si erkektir (n=43). Non-masif olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle klinik sınıflama, masif ve submasif+non-masif gruplar üzerinden yapılmıştır. ROC analizi sonuçlarına göre, troponin (AUC=0,673; p=0,005) ve pro-BNP (AUC=0,657; p=0,011) düzeylerinin hastalık ciddiyetini öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı ayırt edici güce sahip olduğu saptanmıştır. Buna karşılık H-FABP için hesaplanan AUC değerinin 0,610 olması ve p=0,074 düzeyinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, bu biyobelirtecın çalışmamızda anlamlı bir prognostik değer göstermediğini ortaya koymaktadır. PESİ skoru ile yapılan korelasyon analizinde, troponin ve pro-BNP düzeylerinin klinik ciddiyet ile anlamlı pozitif ilişki gösterdiği belirlenmiş; H-FABP ile PESİ skoru arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Elde edilen veriler, troponin ve pro-BNP'nin pulmoner emboli ciddiyeti ile ilişkili güçlü biyobelirteçler olduğunu göstermektedir. H-FABP'nin prognostik performansının anlamlı bulunmaması, biyolojik salınım kinetiğine bağlı ölçüm zamanlaması ve örneklem büyüklüğünün sınırlılığı ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, H-FABP'nin pulmoner embolideki prognostik rolünün daha net ortaya konabilmesi için geniş örneklemli ve metodolojik olarak daha güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, H-FABP, Troponin, Pro-BNP, PESİ skoru, ROC analizi

2. ABSTRACT

Pulmonary embolism (PE) is a life-threatening clinical condition with a high risk of mortality, in which early and accurate risk stratification is essential. The aim of this study was to investigate the prognostic role of Heart-Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP) levels in clinical classification and in predicting severe pulmonary embolism, and to evaluate the relationship between troponin and pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) levels and disease severity and prognosis. A total of 92 patients diagnosed with acute pulmonary embolism were included in the study. The mean age of the patients was 64.1 ± 10.2 years, with a gender distribution of 53.3% females (n=49) and 46.7% males (n=43). Due to the limited number of non-massive cases, clinical classification was performed by grouping patients as massive and submassive+non-massive PE. ROC analysis revealed that troponin (AUC=0.673; p=0.005) and pro-BNP (AUC=0.657; p=0.011) levels had statistically significant discriminatory power in predicting severe pulmonary embolism. In contrast, the AUC value for H-FABP was 0.610 and did not reach statistical significance (p=0.074), suggesting that H-FABP did not demonstrate a significant prognostic value in predicting severe pulmonary embolism in this study. Correlation analysis with the Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) demonstrated significant positive associations between troponin and pro-BNP levels and clinical severity, whereas no significant correlation was observed between H-FABP levels and the PESI score. Overall, these findings indicate that troponin and pro-BNP are valuable biomarkers associated with disease severity in pulmonary embolism. The lack of significant prognostic value of H-FABP in this study may be related to its sensitivity to sampling time due to its biological release kinetics, as well as the relatively limited sample size. Therefore, larger and methodologically robust studies are required to more clearly define the potential prognostic role of H-FABP in pulmonary embolism.

Key Words: Pulmonary embolism, H-FABP, Troponin, Pro-BNP, PESI, ROC analysis

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE), genellikle derin ven trombozundan kopan trombüslerin, nadiren ise hava, yağ, tümör hücreleri, amniyotik sıvı veya septik materyal gibi farklı maddelerin pulmoner arter sistemine ulaşarak damar lümenini tıkaması sonucu gelişen ciddi bir hastalıktır. Pulmoner arterlerin farklı seviyelerinde meydana gelen bu obstrüksiyon, solunum ve dolaşım sistemi üzerinde belirgin hemodinamik ve gaz değişim bozukluklarına yol açar. Pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen üçüncü kardiyovasküler hastalık olarak kabul edilmektedir (1). Erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları sayesinde pulmoner emboliye bağlı mortalite oranları önemli ölçüde azaltılabilmektedir. Ayrıca erken dönemde gerçekleştirilen risk değerlendirmesi ve tedavi, uzun vadede gelişebilecek kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gibi ciddi komplikasyonların önlenmesinde kritik rol oynamaktadır (2).

PE'nin en sık görülen klinik bulguları dispne, göğüs ağrısı, takipne, senkop ve öksürük olup; daha nadir olarak ateş, hemoptizi, siyanoz, hipotansiyon ve şok tablosu görülebilir. Tanısal süreçte gereksiz tetkiklerden kaçınmak ve uygun tedavi yaklaşımını belirlemek amacıyla çeşitli klinik olasılık ve risk skorum sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler arasında Wells skoru, Geneva skoru ve Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) yer almaktadır. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal testler ve arteriyel kan gazı analizi klinik değerlendirmeye yardımcı olmakla birlikte, kesin tanı için görüntüleme yöntemleri gereklidir. PE şüphesinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi kontrastlı bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografidir (BTPA) (3). PE tanısı alan hastalarda erken dönem mortalite riskine göre sınıflama yapılması büyük önem taşımaktadır. Hastalar klinik ve hemodinamik özelliklerine göre yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) ve düşük riskli (non-masif) gruplara ayrılmaktadır. Bu sınıflama, uygulanacak tedavi stratejisini ve hastalığın prognozunu doğrudan belirlemektedir (4). Akut pulmoner embolide prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığıdır. Pulmoner arter basıncındaki ani artış, sağ ventrikül üzerinde basınç yüklenmesine neden olarak miyokardiyal hasar ve fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanmaktadır. Bu hasarın saptanmasında biyokimyasal belirteçler önemli rol oynamaktadır.

Troponin T ve I, brain natriüretik peptid (BNP), N-terminal proBNP (NT-proBNP) ve kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), sağ ventrikül hasarını yansıtan ve prognostik değeri olan biyobelirteçler arasında yer almaktadır (5). Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), düşük moleküler ağırlığa sahip olup kardiyomiyosit sitoplazmasında bulunan majör bir proteindir. Miyokard hasarı geliştiğinde kardiyomiyositlerden hızla salınarak erken dönemde serum düzeylerinde artış göstermesi, bu biyobelirteci özellikle erken risk değerlendirmesi açısından değerli kılmaktadır. Literatürde H-FABP'nin, sağ ventrikül hasarının saptanması ve mortalite riskinin öngörülmesinde troponinlere kıyasla daha duyarlı olabileceği bildirilmiştir. (6).

Bu tez çalışmasının amacı, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (Heart-type Fatty Acid Binding Protein, H-FABP) düzeyleri ile akut pulmoner emboli hastalarında klinik ciddiyet arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Ayrıca H-FABP'nin, troponin ve proBNP gibi yaygın kullanılan kardiyak biyobelirteçlerle karşılaştırılarak, PE'nin ciddiyetini, PESI skoru ile ilişkisini ve kısa dönem mortaliteyi öngörmedeki prognostik performansının araştırılması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda elde edilecek bulguların, PE yönetiminde biyobelirteç temelli risk sınıflamasına katkı sağlaması hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

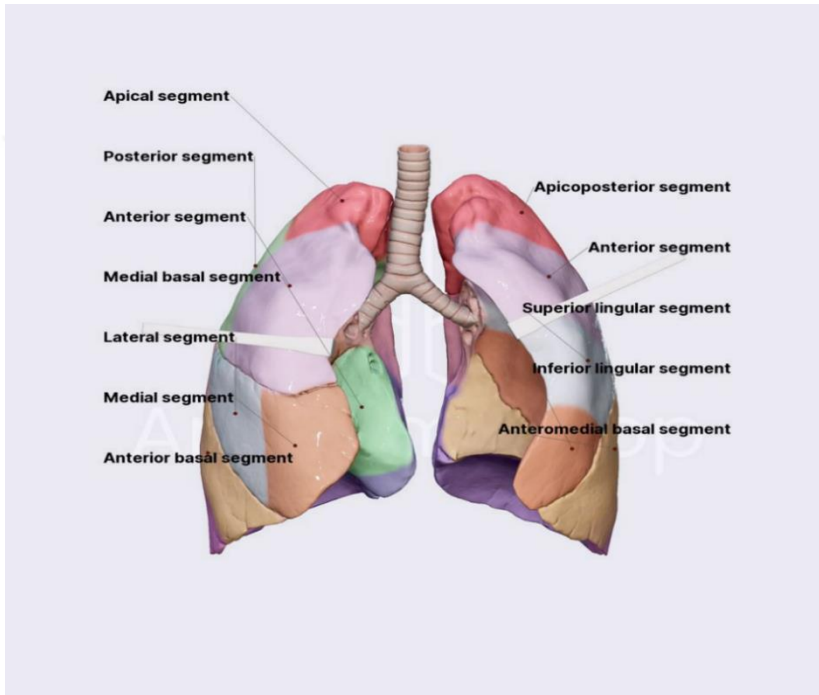
4.1. Tanım

Pulmoner emboli (PE), genellikle alt ekstremitelerde gelişen derin ven trombozundan (DVT) kopan trombüsün pulmoner arteriyel sisteme ulaşarak ana pulmoner arter veya dallarında kısmi ya da tam obstrüksiyona yol açmasıyla ortaya çıkan klinik bir durumdur. Klinik seyri oldukça geniş bir yelpazede değişkenlik gösterir; asemptomatik olgulardan, ani gelişen ve mortaliteyle sonuçlanabilen masif embolilere kadar uzanan ciddi bir hastalık spektrumunu kapsar (7).

4.2. Solunum Sistemi Anatomisi

Akciğerler, göğüs kafesi içerisinde, mediasteninin iki yanında yer alan ve solunum sisteminin temel organlarıdır. Akciğerlerin dış yüzeyini visseral plevra sarmaktadır. Bu plevra, akciğer yüzeyinden fissürler boyunca devam ederek loblar arasında da yer alır ve lobların birbirinden tam olarak ayrılmasını sağlar. Akciğerler, hilus seviyesinden başlayarak fissürler aracılığıyla loblara ayrılmaktadır. Sağ akciğer, üç lobdan oluşur: üst lob, orta lob ve alt lob. Bu loblar birbirinden oblik (major) ve horizontal (minör) fissürlerle ayrılır; minör fissür, üst lobu orta lobdan ayırırken, majör fissür ise üst ve orta lobları alt lobdan ayırır. Sol akciğer ise iki lobdan meydana gelir: üst lob ve alt lob. Bu iki lob, oblik fissür ile birbirinden ayrılır; oblik fissür üst lobu alt lobdan sınırlar (8). Akciğerler, bronşların dallanma paternine uyumlu olarak segmentlere ayrılmıştır. Sağ akciğer, toplamda 10 segmentten oluşan üç loba sahiptir. Sağ üst lob; apikal, posterior ve anterior segmentlere ayrılırken, orta lob; medial ve lateral segmentlerden oluşur. Sağ alt lob ise superior (apikal) segment ve dört ayrı bazal segment (anterior, medial, posterior ve lateral) içerir. Sol akciğer ise 8 segmentten oluşur. Sol üst lobda, apikal ve posterior segmentler ortak bir segmental bronştan ayrılır ve bu bölge apikoposterior segment olarak adlandırılır. Ayrıca, sol alt lobda anterior ve medial bazal segmentler de ortak segmental bronş üzerinden anteromedial bazal segment olarak çıkar. Sol üst lob; apikoposterior, anterior, lingula superior ve lingula inferior segmentlerden oluşurken, sol alt lobda superior (apikal) segment ve üç bazal segment (antero medial, posterior ve lateral) bulunmaktadır. Segmentler akciğerin fonksiyonel olarak bağımsız üniteleri olup her segmentin kendisine ait bronşu, arteri ve veni vardır (10).

Bir terminal bronşiolün distalinde yer alan akciğer ünitesi, asinüs olarak adlandırılır. Asinüs, akciğerin anatomik ve fonksiyonel parankimal birimi olup, radyolojik incelemelerde de tanımlanabilmektedir. Asinüs; respiratuvar bronşioller, alveol kanalları, alveol keseleri ve alveolleri içermektedir. Bir araya gelen 3 ila 12 asinüs, ortalama çapı 1 ila 2,5 cm arasında değişen sekonder lobülleri oluşturur. Sekonder lobüller, interlobüler septumlar ile sınırlandırılmış olup, radyolojik olarak da belirgin şekilde izlenebilen yapılar arasında yer alır (11). Şekil 1’de akciğer lob ve fissürlerinin anatomik görünümü gösterilmiştir.

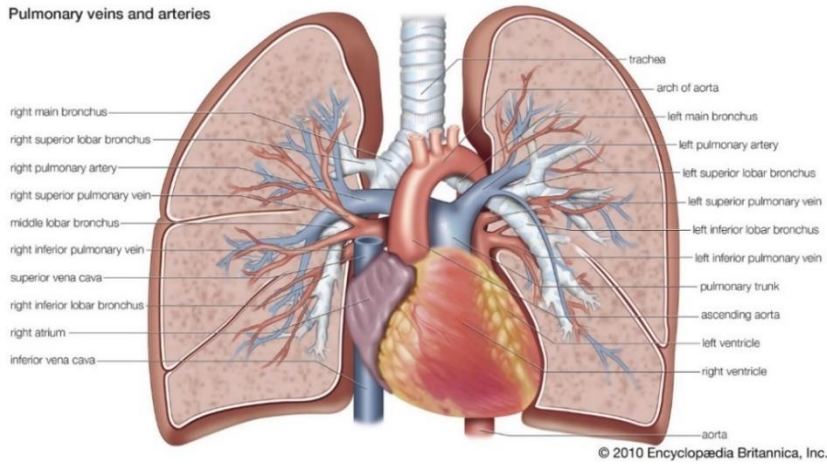


Şekil 1. Akciğerlerin lobları ve fissürlerinin anatomik görünümü

4.3. Pulmoner Vasküler Anatomi

Pulmoner trunkus, sağ ventrikül çıkım yolundan köken alır ve aortanın solundan ve posteriorundan ilerleyerek, arkus aortanın hemen altında, karina seviyesinde sağ ve sol pulmoner arter dallarına ayrılır. Sağ ve sol pulmoner arterler, öncelikle lobar arterlere ayrılır; sonrasında ise segmental ve subsegmental dallara devam eder (12). Segmental ve subsegmental pulmoner arterler, aynı isimli bronşlara paralel olarak seyreder ve besledikleri bronkopulmoner segmentlerin adlarını alır. Bu düzen, pulmoner vasküler anatomisinin bronşiyal yapı ile birebir uyumlu olduğu ve fonksiyonel segmentasyonun bu vasküler yapılarla doğrudan ilişkili olduğunu gösterir (13).

Her iki akciğerden gelen venöz dönüş, sol atriyuma drene olan dört adet pulmoner ven aracılığıyla sağlanır. Bu venler, sağda ve solda süperior ve inferior pulmoner venler olarak iki gruba ayrılır. Pulmoner venlerin distal kısımları intra perikardiyal yerleşimdedir. Sağ süperior pulmoner ven; sağ üst lob ve sağ orta lobdan gelen kanı taşıırken, sağ inferior pulmoner ven sağ alt lobu drene eder. Sol süperior pulmoner ven, sol üst lob ve linguladan dönen venöz kanı taşır; sol inferior pulmoner ven ise sol alt lobdan drene olan kanı iletir. Anatomik olarak, inferior pulmoner venlerin atriyuma açıldığı ostiumlar, süperior pulmoner venlerin ostiumlarına göre daha arkada ve mediale yerleşmiştir. Ayrıca, sol pulmoner venlerin ostiumları, sağ pulmoner venlerin ostiumlarından daha yukarıda konumlanır (10).



Şekil 2. Pulmoner arter ve venlerin akciğer içi dallanma şeması

4.4. Epidemiyoloji

Pulmoner emboli (PE) ve derin ven trombozu (DVT) venöz tromboembolizmin (VTE) iki temel klinik sunumudur ve genellikle benzer predispozan faktörleri paylaşırlar. Çoğu vakada PE, derin ven trombozuna ikincil olarak gelişir. Özellikle proksimal DVT'si olan hastaların yaklaşık %50'sinde, akciğer görüntülemeleri sırasında çoğu zaman klinik olarak belirti vermeyen asemptomatik pulmoner emboli saptanabilmektedir. Bu durum, DVT ve PTE'nin birbirinden ayrı değil, aynı patolojik sürecin farklı yansımaları olduğunu ortaya koymaktadır (14). VTE, toplumda önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olup yıllık ortalama insidansı 100.000 kişide 23 ila 269 arasında değişmektedir (15). VTE genellikle ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmektedir. Farklı çalışmalarda değişen oranlar bildirilmekle birlikte, olguların yaklaşık yarısının 65 yaş ve üzeri olduğu belirtilmiştir. Yaş ilerledikçe VTE riski de belirgin şekilde artmaktadır (16).

Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı gibi kadınlara özgü risk faktörleri dışında, VTE görülme sıklığı, tekrarlama oranları ve mortalite açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Ayrıca, VTE'nin mevsimsel değişkenlik gösterdiği ve özellikle kış aylarında insidansının arttığı bildirilmektedir (7).

PE prognozu, erken tanı ve tedaviye bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. PE'ye bağlı 30 günlük mortalite oranı %1.8, yedi günlük mortalite oranı ise %1.1 olarak saptanmıştır. Özellikle antikoagülan tedavi başlanmamış olgularda mortalite oranı dramatik şekilde yükselmekte ve %53'e kadar çıkabilmektedir. Tedavi başlanmasına rağmen 90 günlük tedavi süresini tamamlamayan olgularda ise mortalite oranı %3.3 olarak bildirilmektedir (17). Bu veriler, VTE ve PE tedavisinde erken müdahale ve tedavi sürekliliğinin yaşamsal önemini ortaya koymaktadır.

4.5. Predispozan Faktörler

Damar içi pıhtı oluşumuna zemin hazırlayan temel faktörler; damar endotel hasarı, hiperkoagülabilité ve staz olmak üzere üç ana başlık altında toplanmaktadır. Bu üçlü mekanizma, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmış ve günümüzde "Virchow üçgeni" olarak adlandırılmaktadır. Venöz tromboembolizm gelişiminde bu faktörler tek başına ya da birlikte rol oynayabilmekte ve tromboz oluşumuna zemin hazırlamaktadır (18). Ayrıca, venöz tromboembolizme yatkınlığı artıran çok sayıda risk faktörü belirlenmiş olup, bu faktörlerin varlığı hastalık gelişimi açısından önemli öngörücüler arasında yer almaktadır. Venöz tromboemboli için risk faktörleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Venöz tromboemboli için risk faktörleri

Hiperkoagulabilite	Endotel Hasarı	Staz
Majör cerrahi/ travma	Ateroskleroz	İmmobilite
Malignite	Tromboflebit	İleri yaş
Gebelik/ lohusalık	Selülit	Obezite
Enfeksiyon/ sepsis	Kateter girişimi	Dehidratasyon
İlaçlar	Mikro travmalar	Kalp-damar hastalıkları
Otoimmün hastalıklar	Venöz ponksiyon	
İnflamasyon	Radyoterapi	
Dehidratasyon	İntravenöz ilaç bağımlılığı	
Sigara		
Trombofilik hastalıklar		
Nefrotik sendrom		
Renal transplantasyon		

Yapılan çalışmalarda venöz tromboembolizm (VTE) gelişiminde en sık bildirilen risk faktörleri arasında; önceden geçirilmiş VTE öyküsü, aktif malignite, majör travma, cerrahi girişimler, yakın dönemde hastanede yatış öyküsü, uzun süreli uçuşlar, uzun süreli immobilite, obezite ve eşlik eden kardiyak hastalıklar yer almaktadır. Gelişen VTE tablosu, altta yatan belirgin bir risk faktörü varlığına göre sınıflandırılmaktadır.

Bu doğrultuda, VTE olayı eğer bir risk faktörüne bağılı olarak ortaya çıkmışsa “tetiklenmiş”, herhangi bir belirgin risk faktörü olmaksızın gelişmişse “tetiklenmemiş” olarak tanımlanmaktadır. Bu ayırım, nüks riski ve tedavi süresinin belirlenmesinde klinik olarak büyük önem taşımaktadır (7).

Ancak, risk faktörlerinin VTE gelişimine katkı oranları birbirinden farklıdır. Bu nedenle, son yıllarda sadece tetiklenmiş veya tetiklenmemiş olarak ikili sınıflama yapmak yerine, risk faktörlerinin şiddetine göre kategorize edilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşımda risk faktörleri; güçlü, orta derecede ve zayıf risk faktörleri olarak sınıflandırılmakta ve bu gruplandırma tedavi planlaması ve nüks riskinin değerlendirilmesinde daha doğru bir yaklaşım sunmaktadır (7). PTE için risk faktörleri Tablo 2’ de özetlenmiştir.

Tablo 2. Pulmoner tromboemboli risk faktörlerinin dereceleri

Yüksek Risk Faktörleri	Orta Risk Faktörleri	Düşük Risk Faktörleri
-Alt ekstremitte fraktürleri -Kalp Yetmezliği veya atrial fibrilasyon/flutter son 3 ay içinde hastane yatışı -Kalça veya diz eklemi operasyonu -Majör travma -Son 3 ay içinde MI -VTE öyküsü -Spinal kord hasarı	-Artroskopik diz operasyonu -Otoimmün hastalıklar -Kan transfüzyonu -Santral venöz kateter -İntravenöz kateter -Kemoterapi -Konjestif kalp yetmezliği -Eritropoezi uyarıcı ilaçlar -Hormon replasman tedavileri -Oral kontrasepsiyon -Postpartum dönem -Trombofili -İnflamatuvar barsak hastalıkları -Kanser -Paralitik inme	-3 Günden uzun yatak istirahati -Diabetes mellitus -Arterial hipertansiyon - İleri yaş -Laparoskopik cerrahi - Obezite -Variköz venler -Gebelik -Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu)

4.6. Fizyopatoloji

PE günümüzde artan insidans ve azalan mortalite oranları ile birlikte, kardiyovasküler mortalitenin sık görülen nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. PE fizyopatolojisinde, pulmoner vasküler yatakta gelişen mekanik obstrüksiyon ve buna bağlı süreçler sonucunda gaz değişiminin bozulması, kardiyovasküler hemodinamik değişiklikler ve bazı olgularda pulmoner infarktüs gelişimi temel patofizyolojik mekanizmaları oluşturmaktadır (19).

4.6.1 Gaz değişiminde bozulma:

PE olgularında gaz alışverişinin bozulması, temel olarak vasküler yatakta meydana gelen mekanik ve fonksiyonel obstrüksiyon sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu obstrüksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/P) oranında dengesizliğe yol açar. Ayrıca, emboli sonrası gelişen surfaktan disfonksiyonu ve bunun tetiklediği atelektazi, fonksiyonel intrapulmoner şantların oluşumuna neden olur. V/P dengesizliği ve intrapulmoner şantlar, hipokseminin en önemli patofizyolojik mekanizmalarını oluşturmaktadır (19).

4.6.2 Kardiyovasküler değişiklikler:

PE durumunda pulmoner vasküler direnç (PVD), vasküler yatakta trombüsle oluşan mekanik tıkanıklık ve pulmoner arteriyel sistemde gelişen hipoksik vazokonstrüksiyon sonucunda artış gösterir. Tromboksan A2 ve serotonin gibi çeşitli mediyatörlerin aracılık ettiği vazokonstrüksiyon da bu süreci daha da ağırlaştırır (20). Pulmoner arterin %30 ila %50'sinden fazlasının tıkanmasıyla pulmoner arter basıncı (PAB) yükselir ve PAB 40 mmHg'nın üzerine çıktığında ince duvarlı sağ ventrikülün adaptasyon mekanizmaları yetersiz kalır. Sağ ventrikülde basınç ve volüm artışı, duvar gerilimini ve miyosit stresini artırır. Bu durumda sağ ventrikülün kasılma süresi uzar ve nörohümorale aktivasyon, inotropik ve kronotropik uyarımı tetikler. Artan sistemik vazokonstrüksiyonla birlikte bu kompensatuar mekanizmalar pulmoner arter basıncını geçici olarak yükselterek tıkalı vasküler yataktan kan akımını kısmen iyileştirmeye ve sistemik kan basıncını geçici olarak stabilize etmeye çalışır. Ancak sağ ventrikül bu basınca karşı yeterli yanıt oluşturmazsa, sistemik hipotansiyon kaçınılmaz hale gelir (21). Ağır PE olgularında, akut basınç yüklenmesine bağlı olarak gelişen sağ ventrikül yetmezliği, primer ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (22).

4.6.3 İnfarktüs:

Pulmoner tromboemboli olgularının yaklaşık %10'unda, küçük trombüslerin distal segmental veya subsegmental damarları tıkanması sonucunda pulmoner infarktüs gelişebilmektedir (23). Bu küçük distal emboliler genellikle sistemik hemodinamik parametreleri etkilemez; ancak lokal düzeyde alveoler hemoraji alanlarına neden olarak az miktarda plevral efüzyon, plöritik göğüs ağrısı ve hemoptizi gibi klinik bulgularla kendini gösterebilir (24).

4.7. Klinik

PE olgularında semptom ve bulguların nonspesifik olması, tanı koymada önemli güçlükler yaratmaktadır. Akut PE tanısı çoğunlukla klinik şüphe ile başlamakta ve bu şüphenin desteklenmesi amacıyla ileri tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. PE'nin klinik bulguları, hastadan hastaya büyük ölçüde değişkenlik gösterebilir ve asemptomatik seyirden ani ölüme kadar geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkabilir. En sık görülen semptom dispnedir. Şiddetli dispne, siyanoz ve senkop, genellikle masif PE varlığına işaret ederken; plöritik göğüs ağrısı, öksürük ve hemoptizi gibi bulgular, daha çok periferik yerleşimli küçük embolileri düşündürmektedir. Fizik muayenede en sık saptanan bulgu ise takipnedir (25).

Bu nedenle klinik değerlendirmede semptomların şiddeti, dağılımı ve birlikte görülen bulgular, PE'nin ciddiyetini tahmin etmede yol gösterici olabilir. PE'de semptomlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Pulmoner embolide semptomlar

SIK GÖRÜLEN SEMPTOMLAR	DAHA AZ SIKLIKTA GÖRÜLEN SEMPTOMLAR	NADİR SEMPTOMLAR
-Dispne -Ani başlangıçlı dispne -Plrotik göğüs ağrısı	-ksrk -Baş dönmesi -Senkop -Bacakta şişlik -Bacakta ağrı	-Yavaş başlangıçlı dispne -Ortopne -Hemoptizi -Anjina benzeri göğüs ağrısı -arpıntı -Wheezing

4.8. Klinik Olasılık Skorlamaları

4.8.1 Wells Skorlaması

PE şüphesi bulunan hastalarda tanısal yaklaşımı yönlendirmek amacıyla çeşitli klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerin en sık kullanılanlarından biri Wells kriterleridir ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır (26). Avrupa'da ise modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, sık başvurulan bir diğer klinik sınıflama sistemidir (27). Bu klinik skorlamalar, hastaları düşük, orta ve yüksek olasılıklı olmak üzere üç gruba ayırarak tanı algoritmasında yol gösterici rol oynamaktadır. Özellikle Wells skorlamasının iki kategorili (PE olası veya olası değil) değerlendirme olanağı sunması, klinik karar verme sürecinde pratiklik ve hız sağlamaktadır. PE için geliştirilmiş olan Wells skorlaması, hem hastanede yatan hem de acil servise başvuran hastalarda tahmini ön test olasılığını belirlemekte ve tanıyı dışlamak veya ileri tanısal testleri yönlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak, Wells skoru doğrudan tanı koydurucu bir test değildir; yalnızca klinik olasılığı belirleyerek hangi ileri testin yapılması gerektiğine karar verilmesinde yol gösterici rol oynar (26). Her iki skorlama yöntemi de benzer tanısal orana sahip olup, özellikle düşük-orta klinik skorlamanın D-dimer negatifliği ile birlikte PE'nin dışlanması için kullanılabilirliğini göstermektedir (28). Skorlama sisteminin uygulanabilmesi için, öncelikle PE şüphesini doğuran klinik semptomların mevcut olması gerekmektedir.

Wells skorlaması, yapılan çok sayıda çalışmayla geçerliliği kanıtlanmış, kullanımı pratik ve uygulaması kolay bir klinik araçtır. Tahmini PE olasılığı için objektif sınırlar belirlemesi, klinik karar vermede önemli avantajlar sunmaktadır. Ayrıca, düşük riskli hasta grubunun doğru şekilde belirlenmesine katkıda bulunarak, gereksiz bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) uygulamalarının sayısını azaltmaya yardımcı olur. Wells skoru klinik uygulamada iki kademeli (PE olası/PE olası değil) veya üç kademeli (düşük, orta, yüksek riskli) olarak kullanılabilir (30). Well skorlama sistemi Tablo 4' te gösterilmiştir.

Tablo 4. Wells skorlaması

Kriterler	Puanlama
DVT semptom veya bulgu varlığı	Varsa 3 puan Yoksa 0 puan
En muhtemel tanı PE	Varsa 3 puan Yoksa 0 puan
Taşikardi > 100	Varsa 1,5 puan Yoksa 0 puan
Son 4 hafta içinde immobilizasyon (>3 gün) veya geçirilmiş cerrahi	Varsa 1,5 puan Yoksa 0 puan
Daha önce DVT veya PE öyküsü	Varsa 1,5 puan Yoksa 0 puan
Hemoptizi	Varsa 1 puan Yoksa 0 puan
6 ay içinde tedavi edilen veya palyatif malignite	Varsa 1 puan Yoksa 0 puan

Wells skorlaması üç kademeli modele göre değerlendirildiğinde, toplam skorun 6 ve üzerinde olması durumunda hasta yüksek riskli kabul edilir ve tanıyı doğrulamak veya dışlamak amacıyla BTPA önerilmektedir (31). İki kademeli modelde ise Wells skoru 0-4 arasında ise hasta "PE olası değil" grubunda değerlendirilir ve bu gruptaki hastalarda PE insidansı %12,1 olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda tanıyı dışlamak için yüksek duyarlılığa sahip D-dimer testi kullanılması önerilmektedir. Wells skoru >4 olan hastalar ise "PE olası" grubuna dahil edilir ve bu durumda PE insidansı %37,1'e kadar çıkmaktadır; bu nedenle BTPA önerilir (32).

4.8.2 Geneva Skorlaması

Modifiye edilmiş Geneva skorlaması, Wells skorlamasına alternatif olarak geliştirilmiş ve hastaları PE açısından risk sınıflamasına tabi tutan bir klinik araçtır. Ancak bu skorlama sistemi yalnızca ayaktan başvuran hastalarda valide edilmiştir; dolayısıyla yatan hastalarda kullanımının önerilmediği belirtilmektedir. Modifiye Geneva skoru, düşük riskli hasta grubunu belirleyerek yüksek hassasiyetli D-dimer testi ile gereksiz görüntüleme tetkiklerinin azaltılmasına katkı sağlar. Klinik olarak yapılan karşılaştırmalarda, Wells skoru ile modifiye Geneva skorlaması arasında belirgin bir üstünlük saptanamamıştır (33).

Modifiye Geneva skorlamasına göre; 0-3 puan alan hastalar düşük riskli olarak kabul edilir ve bu grupta PE insidansı %10 civarındadır. 4-10 puan arası skor alan hastalar orta riskli grup olarak değerlendirilir. Bu hastalarda yüksek duyarlılıklı D-dimer testi yapılır; test negatif ise PE dışlanabilir, pozitif ise BTPA ve DVT açısından kompresyon ultrasonografisi (USG) taraması önerilir. Skoru >10 olan hastalar yüksek risk grubuna dahil edilir ve PE insidansı %60'ın üzerindedir. Bu hastalarda tanısal yaklaşımda BTPA, kompresyon USG, V/P sintigrafisi veya ileri görüntüleme yöntemleri uygulanır. Ayrıca, PE açısından yüksek klinik şüphe varlığında modifiye Geneva skorlamasına bakılmaksızın doğrudan görüntüleme yöntemlerine başvurulması önerilmektedir (34). Geneva skorlaması Tablo 5'te anlatılmıştır.

Tablo 5. Geneva skorlaması

Kriterler	Puanlama
Yaş>65	Hayır-0 puan Evet-2 puan
DVT veya PE öyküsü	Hayır-0 puan Evet-3 puan
1 ay içinde genel anestezi altında cerrahi öyküsü veya alt ekstremitte fraktürü	Hayır-0 puan Evet-2 puan
Halen aktif veya 1 seneden kısa sürede tedavi edilen malignite	Hayır-0 puan Evet-2 puan
Alt ekstremitte tek taraflı ağrı varlığı	Hayır-0 puan Evet-3 puan
Hemoptizi	Hayır-0 puan Evet-2 puan
Bacağın palpasyonu ile tetiklenen ağrı veya tek taraflı bacakta şişlik	Hayır-0 puan Evet-4 puan
Kalp hızı	<75-0 puan 75-94-3 puan >94-5 puan

Hestia dışlama kriterleri, PE tanı ve tedavi sürecinde kullanılan diğer önemli klinik değerlendirme araçlarından biridir. Bu kriterler, özellikle hastanın ayaktan tedaviye uygun olup olmadığını belirlemede yol gösterici rol oynar. Hestia kriterleri kapsamında, herhangi bir risk faktörü bulunmayan hastalar ayaktan tedavi için uygun kabul edilirken; en az bir risk faktörü tespit edilen hastalar, ayaktan tedavi için uygun değildir ve hastaneye yatırılarak takip ve tedavi edilmeleri önerilir (35). Bu yaklaşım, PE yönetiminde hasta seçimini kolaylaştırmakta ve güvenli bir tedavi süreci planlanmasına katkı sağlamaktadır. Hestia dışlama kriterleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hestia dışlama kriterleri

Hestia dışlama kriterleri
Hasta hemodinamik olarak stabil mi?
Tromboliz veya embolektomi gerekli mi?
Aktif kanama veya yüksek kanama riski var mı?
SpO ₂ >%90 tutabilmek için O ₂ desteği gerekli mi?
PE tanısı antikoagulan tedavi altındayken mi konuldu?
24 s aşan intravenöz ağrı tedavisi gerektiren şiddetli ağrısı oldu mu?
Hastanede uzun (> 24 s) tedavi gerektiren tıbbi veya sosyal gerekçe var mı?
Kreatin klirensi <30 mL/ dak mı?
Ciddi karaciğer bozukluğu var mı?
Hasta gebe mi?
Kayıtlı HİT öyküsü var mı?

4.9. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

4.9.1 Arteriyel Kan Gazı

PE olgularının büyük çoğunluğunda hipoksemi, hipokapni ve buna bağlı olarak solunumsal alkaloz saptanabilmektedir. Ancak bu laboratuvar bulguları, PE'ye özgü değildir; pulmoner ödem, pnömoni ve sepsis gibi birçok klinik durumda da benzer bulgular izlenebilmektedir. Ayrıca dikkat çekici olarak, PE hastalarının yaklaşık %20'sinde arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) ve alveolar-arteriyel oksijen gradyanı normal sınırlar içerisinde olabilir (36). Bu nedenle, arter kan gazı sonuçları tek başına tanı koydurucu olmamakla birlikte, klinik şüphe ve diğer tanısal testlerle birlikte değerlendirilmelidir.

4.9.2 Elektrokardiyogram

PE olgularında elektrokardiyogram (EKG), özellikle sağ ventrikül yüklenmesine ve iskekiye işaret eden değışikliklerin saptanmasında önemli bir yardımcı tanı aracıdır. En sık karşılaşılan EKG bulguları arasında sinüs taşikardisi, V1–V4 derivasyonlarında T dalgası inversiyonları, V1 derivasyonunda QR deseni, klasik olarak tanımlanan S1Q3T3 paterni ile inkomplet veya komplet sağ dal bloğu yer almaktadır (37). Ancak, bu EKG değışiklikleri PE için spesifik değildir. Bununla birlikte, EKG değerlendirmesi sadece PE varlığını desteklemekle kalmaz; aynı zamanda miyokard infarktüsü ve perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan diğer kardiyak patolojilerin saptanmasına da katkıda bulunur (38). PE’de EKG bulguları Tablo 7’ de özetlenmiştir.

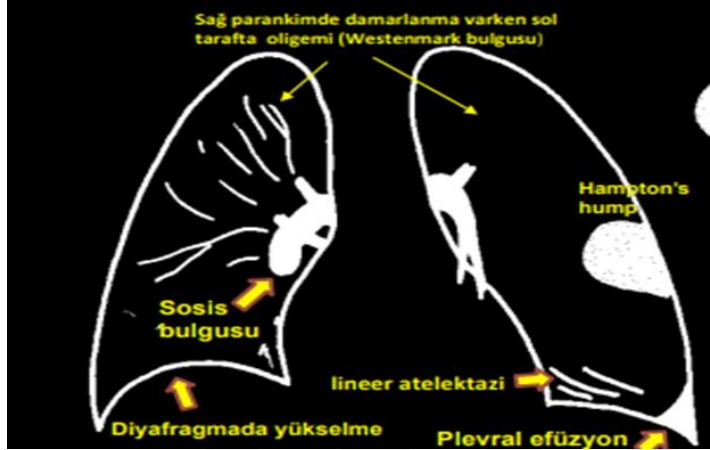
Tablo 7. Pulmoner embolide EKG bulguları

EKG bulguları
Sinüs taşikardisi
Atrial aritmiler
Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3)
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları; V1-V3 veya V4 e kadar T negatifliği V5 te S dalgası, sağ dal bloğu V4-V6 da ST çökmesi V1, aVR ve DIII te ST yükselmesi

4.9.3 Akciğer Grafisi

Göğüs radyografisi, PE şüphesi olan hastalarda sıklıkla anormal bulgular göstermekle birlikte, bu bulgular genellikle spesifik değildir. En sık karşılaşılan radyografik bulgu, subsegmental atelektazidir ve bu bulgu PE’ye özgü değildir. PE olgularında ayrıca akciğer damarlanmasında azalma (Westermarck işareti), ana pulmoner arter çapında artış, diyafram elevasyonu, plevral efüzyon ve plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü) gibi radyolojik bulgular izlenebilir. Ancak, bu bulguların hiçbirisi tanı koydurucu değildir ve PE için spesifik kabul edilmez (39). Ayrıca, emboli yükü ile akciğer grafisi bulguları arasında doğrudan bir ilişki bulunmamaktadır; masif emboli olgularında dahi akciğer grafisi tamamen normal olabilir.

Bu nedenle göğüs radyografisinin esas kullanım amacı, emboli tanısını koymak değil; PE'nin ayırıcı tanısında yer alan diğer pulmoner ve kardiyak patolojilerin dışlanmasına yardımcı olmaktır. Şekil 3'te PE'de akciğer grafi bulguları şematize edilmiştir.



Şekil 3. Pulmoner embolide akciğer grafisi bulguları.

4.9.4 Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

Klinik uygulamada önemli bir yere sahip olan BTPA, intravenöz kontrast madde verilerek pulmoner arteriyel fazda gerçekleştirilen, hızlı ve yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlayan bir inceleme yöntemidir. Çekim süresinin kısa olması, solunuma bağlı istemsiz hareket artefaktlarının azalmasına olanak sağlar. Hacimsel görüntüleme ile multiplanar rekonstrüksiyonlar ve üç boyutlu yeniden biçimlendirilmiş görüntüler oluşturulabilir; böylece damar yapılarının komşu anatomik yapılarla ilişkisi detaylı şekilde değerlendirilebilir. BTPA'nın avantajları arasında invaziv olmaması, kısa sürede uygulanabilmesi, vasküler yapıların ve eşlik eden anatomik patolojilerin birlikte değerlendirilebilmesi, PE dışı tanılara yönelik bilgi sağlaması ve V/Q sintigrafisine göre daha düşük oranda belirsiz sonuç vermesi yer almaktadır. Bu özellikleri nedeniyle günümüzde akut PE tanısında ilk basamak ve en değerli görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (40).

İnce kesitli çok dedektörlü BTPA, subsegmental arter dallarına kadar olan embolileri tespit etmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (sırasıyla %83 ve %96). Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, BTPA'nın V/Q sintigrafisine göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (41). PE'ye özgü BTPA bulguları arasında; parsiyel tıkanıklık

durumunda santral dolum defekti ve çevresinde kontrast halkası, tam obstrüksiyon durumunda ise damar lümeninde tam dolum defekti izlenmesi bulunmaktadır (42).

PE olgularının %15'inden daha azında pulmoner infarkt gelişmektedir. Tüm PE'lerde infarkt görülmemesinin nedeni, infarkt oluşumunun hem pulmoner arter hem de bronşiyal arter dolaşımının etkilenmesi sonucu ortaya çıkmasıdır. İnfarkt, genellikle hemodinamik bozukluğun eşlik ettiği periferik embolilerde görülür; çünkü bronşiyal dolaşım tek başına akciğer parankimini beslemeye yeterli olabilmektedir (40). Pulmoner infarkt genellikle emboli gelişimini takip eden 12–24 saat içinde, çoğunlukla alt akciğer alanlarında, periferik yerleşimli, üçgen veya yuvarlak şekilli (Hampton hörgücü görünümü) opasiteler olarak izlenir. Radyolojik düzelmesi yaklaşık bir ay sürer ve genellikle fibrotik skar bırakır. İyileşme sürecinde 'buz küpü' veya 'eriyen buz küpü' işareti olarak adlandırılan tipik görüntüler oluşur (43).

Pulmoner vasküler yapıların akut tıkanıklığı sonucu artan pulmoner vasküler direnç, pulmoner hipertansiyona yol açar. BTPA, yalnızca trombüsün gösterilmesi açısından değil, sağ ventrikül (RV) yüklenme bulgularının saptanmasında da önemli bilgiler sunar. BTPA'da RV dilatasyonu (RV'nin sol ventrikülden büyük olması), interventriküler septumda anormal pozisyon (düzleşme veya bombeleşme), pulmoner trunkus dilatasyonu, inferior vena kava (IVK) kontrast reflüsü, dilate superior vena kava, dilate hepatik venler ve hepatik venlerde kontrast reflüsü gibi sağ kalp yetmezliği bulguları da değerlendirilebilmektedir (44).

BTPA'nın bazı sınırlılıkları da mevcuttur. Bu kısıtlamalar arasında; kontrast madde alerjisi, böbrek yetmezliği, hastanın sırt üstü pozisyonda yatamaması, uygun damar yolu açılmaması, hastanın solunum kooperasyonunun yetersizliği, kalp hareketlerine bağlı artefaktlar, yetersiz kontrastlanma, obeziteye bağlı görüntü kalitesinde azalma ve ışınal artefaktlar yer almaktadır (45).

PE ve DVT, aynı hastalığın farklı klinik yansımalarıdır. BTPA'nın diğer bir avantajı da alt ekstremitelerde olası bir DVT varlığını değerlendirmek amacıyla bilgisayarlı tomografi (BT) venografi ile kombine edilebilmesidir. BTPA ve BT venografi, tek bir kontrast bolusu kullanılarak gerçekleştirilebilir. PIOPED II çalışmasında, çok dedektörlü spiral BT'nin PE tanısında duyarlılığı %83 olarak raporlanmışken, BT venografi eklendiğinde bu oran %93'e yükselmiş ve negatif prediktif değeri %95'ten %97'ye ulaşmıştır (46). Ancak, BT venografi eklenmesi hastanın daha fazla radyasyona maruz kalmasına yol açabileceğinden, bu uygulama planlanırken yarar-zarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

4.9.5 Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

DVT şüphesi bulunan hastalarda ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi kompresyon Doppler ultrasonografi (KDUS) olup, günümüzde büyük ölçüde invaziv venografi yönteminin yerini almıştır. KDUS, özellikle proksimal DVT tespitinde %90'ın üzerinde duyarlılığa ve yaklaşık %95 özgüllüğe sahiptir. Yapılan çalışmalarda, PE tanısı konulan hastaların yaklaşık %70'inde eşlik eden DVT varlığı saptanmıştır (47). PE şüphesi bulunan bir hastada proksimal DVT tespit edilmesi durumunda, ek tanısal testlere gerek kalmadan antikoagülan tedavi başlatılması klinik olarak yeterli kabul edilmektedir.

DVT için doğrulanmış tek kesin tanı kriteri, ultrasonografide pıhtı bulunan venin tam olarak komprese edilememesidir (48). KDUS, özellikle kontrast madde kullanımının sakıncalı olduğu gebelik gibi durumlarda, BTPA'ya alternatif olarak oldukça değerli bir yöntemdir. PE şüphesi olan ve alt ekstremitte KDUS pozitif bulunan olgularda ileri görüntüleme yapılmadan antikoagülan tedaviye başlanabilir. Ancak alt ekstremitte KDUS'te patolojik bulgu bulunmaması, DVT'yi tam anlamıyla dışlatmaz. Özellikle hemodinamik bozukluğu olan ve PE şüphesiyle başvuran hastalarda kardiyak ultrasonografi ile kombine olarak yapılan venöz KDUS uygulaması, tanı doğruluğunu ve özgüllüğü artırmaktadır (49).

4.9.6 Akciğer Sintigrafisi

Geçmiş yıllarda PE tanısında yaygın olarak kullanılan akciğer sintigrafisi, özellikle BTPA klinik pratikte kullanımının artmasıyla birlikte daha az tercih edilmeye başlanmıştır. Akut PE varlığında, ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisinde normal ventilasyonun bulunduğu akciğer segmentlerinde perfüzyonun azaldığı gözlenir (50). Özellikle perfüzyon sintigrafisinde, etkilenen akciğer segmentinde ventilasyonun korunmasına rağmen perfüzyonun bozulmuş olması, PE için karakteristik bir bulgudur. Perfüzyon sintigrafisi, perfüzyon defektlerini saptamada yüksek duyarlılığa sahip olsa da, özgüllüğü düşüktür. Bunun nedeni, amfizem, bronşektazi ve fibrozis gibi pek çok akciğer patolojisinde de perfüzyon defektlerinin izlenebilmesidir (50). Ancak V/Q sintigrafisi; genç hastalarda, gebelerde, kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde, kontrast madde alerjisi veya anafilaksi öyküsü bulunan hastalarda, BTPA'ya alternatif olarak tercih edilebilecek güvenilir bir görüntüleme yöntemidir (51).

4.9.7 Pulmoner Anjiyografi

Dijital subtraksiyon anjiyografisi (DSA), floroskopi eşliğinde gerçekleştirilen ve damar içi görüntülemeye olanak sağlayan bir yöntemdir. Bu teknikte, floroskopik olarak elde edilen kontrastsız görüntüler, daha sonra kaydedilen kontrastlı görüntülerden dijital olarak çıkarılır ve böylece yalnızca kontrastlı vasküler yapıların net olarak görüntülenmesi sağlanır. DSA ile kontrastın damar içerisindeki akım hızı ve damar lümenindeki darlık derecesi ölçülerek kantitatif verilere ulaşmak mümkündür (52).

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, uzun yıllar boyunca PE tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir. Ancak, günümüzde BTPA non-invaziv olması ve benzer tanısal doğruluk sunması nedeniyle, konvansiyonel pulmoner anjiyografinin klinik kullanımı oldukça sınırlanmıştır ve sadece seçilmiş vakalarda başvurulmuş bir yöntem haline gelmiştir (53).

4.9.8 Ekokardiyografi

PE durumunda gelişebilen sağ ventrikül aşırı yüklenmesi ve sağ ventrikül disfonksiyonu, transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirilebilmektedir. Sağ ventrikül çıkış yolunda ölçülen pulmoner ejeksiyon akselerasyon zamanının <60 ms olması ile zirve sistolik triküspit kapak gradyanının 60 mmHg'nın altında bulunmasının kombinasyonu, literatürde "60/60 bulgusu" olarak tanımlanmakta ve PE ile uyumlu kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra, sağ ventrikül serbest duvar kontraktilesinin sağ ventrikül apeksine göre belirgin şekilde baskılanmış olması ise McConnell işareti olarak adlandırılır ve PE için karakteristik ekokardiyografik bulgulardan biri olarak değerlendirilmektedir (54). Ekokardiyografi, hemodinamik olarak stabil ve klinik şüpheli PE olgularında rutin olarak yapılması gerekli olmamakla birlikte; ani gelişen dispne, göğüs ağrısı veya hemodinamik bozulma gibi durumların ayırıcı tanısında ve acil değerlendirmede oldukça faydalı bir araçtır (55).

4.9.9 Biyomarkerlar

4.9.9.1 D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşan trombüsü yıkıma uğratması sonucu açığa çıkan fibrin parçalanma ürünlerinden biridir (56). D-dimer testi, yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, özgüllüğü düşüktür (57). Kantitatif yöntemlerle (örneğin ELISA) çalışılan D-dimer testinin negatif prediktif değeri oldukça yüksektir.

Özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi bulunmayan ve klinik olasılığı düşük veya orta düzeyde olan hastalarda, normal D-dimer seviyeleri akut PE veya DVT'yi %95'in üzerinde duyarlılıkla dışlama olanağı sağlar (58). D-dimer testinde genel kabul gören eşik değeri 500 µg/L'dir. Düşük veya orta klinik olasılığı olan poliklinik ve acil başvurularında, gereksiz görüntüleme tetkikleri ve radyasyon maruziyetini azaltmak amacıyla, hassas analiz yöntemleriyle D-dimer testi yapılması önerilmektedir (59). Ancak, klinik riski yüksek olan hastalarda, D-dimer düzeyinin normal olması bile PE'yi dışlamak için yeterli değildir. Ayrıca, yaşa bağlı olarak D-dimer seviyelerinin artması nedeniyle, 50 yaş üzerindeki hastalarda “yaş x 10” formülü kullanılarak yaşa göre ayarlanmış eşik D-dimer değerlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir (60).

4.9.9.2 Kardiyak Troponinler

PE sonrasında pulmoner arterin tıkanmasıyla birlikte proksimalinde basınç artışı meydana gelir ve bu durum RV üzerinde mekanik yüklenmeye yol açar. Artan basınç, RV duvar stresinin patolojik seviyelere ulaşmasına, RV dilatasyonuna ve dolayısıyla ventrikülün artmış oksijen ihtiyacına neden olur. Bu süreç içerisinde sağ koroner arterde kan akımı azalır ve sağ ventrikül duvarında küçük miyokard enfarktüs odakları oluşur. Bu iskemik odaklardan troponin salınımı başlar ve serum troponin düzeylerinin artması, RV disfonksiyonunun biyokimyasal göstergesi olarak kabul edilir. PE'ye bağlı troponin yükselmesi genellikle 40 saat içerisinde normal seviyelere döner (61). Yapılan çalışmalar, özellikle Troponin T düzeylerindeki artışın PE'ye bağlı mortalite ile güçlü bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle troponin düzeylerinin takibi, hem prognoz belirlemede hem de risk sınıflandırmasında önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir.

4.9.9.3 Natriüretik Peptidler

Artmış ventrikül içi basınca yanıt olarak ventrikül miyositlerinden salınan Brain Natriüretik Peptid (BNP) ve N-terminal pro brain natriüretik peptid (NT-proBNP), RV disfonksiyonu varlığında kanda yükselmektedir. Ventrikül kas duvarındaki gerilimin artması ve hipoksemi, bu biyobelirteçlerin salınımını tetikleyen başlıca faktörlerdir (62). BNP ve NT-proBNP düzeyleri tanı koydurucu olmamakla birlikte, PE olgularında prognostik değerlendirme açısından önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda bu biyobelirteçlerin yüksek serum düzeylerinin erken dönem mortalite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (63). Bu nedenle, özellikle hemodinamik stabil ancak orta risk grubundaki hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeyleri, risk sınıflaması ve klinik yönetimin yönlendirilmesinde değerli prognostik göstergeler olarak kullanılmaktadır.

4.9.9.4 Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP)

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (Fatty-acid-binding-proteins, FABP) ilk olarak 1972 yılında Ockner ve arkadaşları tarafından yağ asitlerinin intestinal absorpsiyonunu inceleyen bir çalışma sırasında tanımlanmış ve bu tarihten itibaren hücresel yağ asidi metabolizmasında önemli rol oynayan bir protein ailesi olarak ilgi odağı haline gelmiştir (64). 132 aminoasitten oluşan, asidik yapıda ve düşük moleküler ağırlığa sahip bu proteinler; hücre içine alınan serbest yağ asitlerinin sitoplazmada taşınması, depolanması ve özellikle mitokondride gerçekleşen beta-oksidasyon sürecine yönlendirilmesi açısından önemli işlevlere sahiptir (65). Günümüzde dokuz farklı FABP tipi tanımlanmış olup, bu proteinlerin farklı organ ve dokularda özgün dağılım göstermeleri, klinik biyokimya ve tanısal uygulamalar açısından ayrı bir önem taşımaktadır. Kalp kasına özgü yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), FABP ailesi içerisinde kardiyak doku ile en yakından ilişkisi bulunan belirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir. Yaklaşık 15.000 daltonluk düşük molekül ağırlığı, kardiyak hücre hasarı geliştiğinde proteinin hızla dolaşıma geçmesini kolaylaştırmakta ve bu nedenle H-FABP akut miyokardiyal hasarın erken dönem göstergelerinden biri olarak değerlendirilmektedir (66). Kardiyomiyositlerin sitoplazmasında yüksek konsantrasyonlarda bulunan bu protein, kardiyak doku bütünlüğünün bozulduğu durumlarda kısa süre içinde seruma salınmaktadır. H-FABP yalnızca kalp kasında değil, iskelet kası, böbrek distal tübül hücreleri ve beyinde de bulunabilmekle birlikte; kalp kasında gram başına yaklaşık 0,57 mg düzeyinde yer alması ve iskelet kasında bu miktarın 0,04–0,14 mg/g gibi oldukça düşük düzeylerde bulunması, belirtecin kardiyak özgüllüğünü desteklemektedir. Miyokard hasarını takiben H-FABP düzeylerinin ilk 1–3 saat içinde yükseldiği, 6–8. saatlerde pik düzeye ulaştığı ve 24–30 saat içerisinde normal değerlere döndüğü bildirilmektedir (67). Bu erken yükselme, kısa yarılanma ömrü ve hızla klerensi; H-FABP'nin akut kardiyak olayların tanı ve izleminde dikkat çeken biyobelirteçlerden biri olarak değerlendirilmesine zemin hazırlamıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, H-FABP'ın yalnızca miyokard enfarktüsü ile sınırlı kalmayıp, pulmoner emboli (PE) gibi kardiyopulmoner dolaşımın akut etkilendiği klinik durumlarda da prognostik değerlendirmede yararlı olabilecek bir belirteç olabileceğine işaret etmektedir. PE'de gelişen hemodinamik yüklenmenin ve özellikle sağ ventrikül üzerine binen basınç stresinin, kardiyak hücre hasarını tetikleyebildiği ve bunun dolaşımdaki H-FABP düzeyleri ile yansıtılabileceği ileri sürülmektedir. Lankeit ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada artmış H-FABP düzeylerinin PE'ye bağlı olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (68). Benzer şekilde bu bulgular, H-FABP düzeylerinin kısa dönem mortalite ile ilişkili olabileceğine dair bulgular paylaşılmıştır.

Dellas ve arkadaşları ise H-FABP'ın yalnızca kısa dönem sonuçlar ile değil, aynı zamanda uzun dönem prognoz ile de ilişkili olabileceğini belirtmektedir (65). Literatürde H-FABP'ın negatif prediktif değerinin yüksek olduğuna, buna karşın pozitif prediktif değerinin farklı çalışmalarda değişken oranlarda bildirildiğine dikkat çekilmektedir (69). Bu durum, belirtecin özellikle düşük riskli hasta grubunun belirlenmesinde yararlı olabileceğini, ancak tek başına karar verdirici bir parametre olarak değerlendirilmemesi gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda H-FABP'ın diğer biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanıldığında klinik risk sınıflamasına katkı sağlayabileceği ve özellikle kısa dönem olumsuz sonuç riski taşıyan hastaların belirlenmesinde yardımcı olabileceği ifade edilmektedir (70,71).

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, literatürde yer alan çalışmalar H-FABP'ın pulmoner embolide prognostik değerlendirme açısından potansiyel öneme sahip bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte mevcut çalışmaların sayıca sınırlı olması, farklı eşik değerlerin kullanılması ve metodolojik farklılıklar nedeniyle H-FABP'ın klinik uygulamadaki yerinin daha net biçimde ortaya konulabilmesi için daha kapsamlı ve standardize çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir.

4.10. Tedavi Öncesi Risk Belirleme

PE tanısı alan olgularda risk sınıflaması, hastane içi veya 30 günlük mortalite riskinin belirlenmesinde ve hastaya en uygun tedavi yaklaşımının seçilmesinde kritik öneme sahiptir. Aynı zamanda hastalığın prognozunun değerlendirilmesinde de temel bir basamak olarak kabul edilmektedir. PE hastaları, klinik ve hemodinamik durumlarına göre düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Özellikle hemodinamik instabilite ve belirgin klinik semptomlar, erken ölüm riskinin göstergesi olup, bu parametreler yüksek riskli PE olgularında mutlaka değerlendirilmelidir. Yüksek risk grubundaki hastalar genellikle acil müdahale ve agresif tedavi gerektiren vakalardır; bu nedenle sınıflandırma süreci, hasta yönetiminde ve prognoz öngörüsünde belirleyici rol oynamaktadır. PESİ skorlaması ve sınıflaması Tablo 8 ve Tablo 9'da anlatılmıştır.

Tablo 8. PESİ skorlaması

Kriterler	Puanlama
Yaş	Her yaş 1 puan
Cinsiyet	Kadın 0 puan Erkek 10 puan
Malignite öyküsü	Yoksa 0 puan Varsa 30 puan
Kalp hastalığı öyküsü	Yoksa 0 puan Varsa 10 puan
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	Yoksa 0 puan Varsa 10 puan
Kalp hızı >110	Yoksa 0 puan Varsa 20 puan
Sistolik kan basıncı<100 mmHG	Yoksa 0 puan Varsa 30 puan
Solunum hızı <30/ dakika	Yoksa 0 puan Varsa 20 puan
Vücut ısısı < 36	Yoksa 0 puan Varsa 20 puan
Mental durum değişikliği	Yoksa 0 puan Varsa 60 puan
Oksijen saturasyonu <90%	Yoksa 0 puan Varsa 20 puan

Tablo 9. PESİ skorlamasında sınıflama

PESİ skoru	Sınıf	30 günlük mortalite riski
0-65	1	%0-1,6
66-85	2	%1,7-3,5
86-105	3	%3,2-7,1
106-125	4	%4-11,4
>125	5	%10-24,5

Hemodinamik olarak stabil olan, ancak orta ve düşük risk grubunda yer alan geniş hasta popülasyonunun risk sınıflamasında Bova skoru, FAST skoru ve Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) kullanılmaktadır. Bova ve FAST skorlamaları, RV disfonksiyonu varlığını dikkate alarak klinik, laboratuvar ve görüntüleme verilerini bir arada değerlendirir. Solunum yetmezliği (oksijen saturasyonunda azalma ve taşipne), senkop, düşük sistolik kan basıncı ve taşikardi varlığı, tek başına ya da birlikte bulunduklarında, PE'nin kısa dönem prognozu açısından olumsuz göstergeler olarak kabul edilir (72).

Laboratuvar parametreleri arasında laktat düzeyinin ve kardiyak biyobelirteçlerin (troponin, H-FABP) yüksek olması kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilir. Görüntüleme bulguları arasında ise ekokardiyografide RV/LV oranının >1 olması ve trikuspit anüler planda sistolik ekskürsyon (TAPSE) değerinin $<1,6$ cm olması artmış mortalite riskiyle ilişkilidir (73). Klinik, laboratuvar ve görüntüleme verilerinin kombinasyonu ile oluşturulan Bova ve FAST (H-FABP veya troponin-T, senkop, taşikardi) skorları, bu hasta grubunun risk değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Bova çalışmasında, PE ilişkili 30 günlük mortalite oranı; grup I için %1,7, grup II için %5 ve grup III için %15,5 olarak bildirilmiştir. Ancak bu skorlamaların rutin hasta yönetimindeki yeri henüz net olarak belirlenmiş değildir (74).

Günümüzde en yaygın kullanılan skorlama sistemi, Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) ve bunun sadeleştirilmiş versiyonu olan sPESI'dir. PESI ve sPESI skorları, erken mortalite riskini öngörmede; hastanın komorbiditeleri ve PE'yi tetikleyici faktörlerin varlığını değerlendirerek yol gösterici olur. Özellikle PESI sınıf I ve sınıf II olan olguların, düşük 30 günlük mortalite riski taşıdığı ve negatif prediktif değerinin %97 olduğu gösterilmiştir. Bu gruplarda erken mortalite oranı sırasıyla %0,7 ve %1,2 olarak saptanmıştır. PESI sınıf III, IV ve V'te ise erken mortalite oranları sırasıyla %4,8, %13,6 ve %25'e yükselmektedir (75). Daha az parametre içermesi ve basit uygulanabilirliği ile avantaj sağlayan sadeleştirilmiş PESI (sPESI) skoru da PESI kadar etkilidir. sPESI değeri 0 olduğunda hasta düşük riskli olarak kabul edilirken; sPESI ≥ 1 olan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilir ve daha yakından izlem gerektirir (76). sPESİ skorlaması Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. sPESİ skorlaması

	0 PUAN	1 PUAN
Yaş	<80	>80
Malignite öyküsü	Yok	Var
Kronik kardiyopulmoner hastalık öyküsü	Yok	Var
Kalp hızı /dakika	<110	>110
Sistolik kan basıncı	>100	<100
Oksijen saturasyonu	>90	<90

4.10.1 Düşük Riskli Hastalar

PE olgularının yaklaşık %80'i başvuru anında normal sistemik arteriyel basınca sahip olup, hemodinamik olarak stabil durumdadır (76). Bu düşük riskli (nonmasif PE) hasta grubunda yer alan bireyler ile izole DVT olguları, hastanede kısa süreli gözlem sonrası taburcu edilerek antikoagülan tedavi ile evde izlenebilirler. Bu hasta grubunda erken mortalite oranı %1'in altında bildirilmektedir. Ayrıca, evde tedavi edilen hastaların rekürrens oranı, mortalite oranı ve major kanama insidansı, hastanede tedavi edilen hastalarla benzer bulunmuştur (77). Bu sonuçlar, düşük riskli PE ve izole DVT olgularında evde tedavi yaklaşımının güvenli ve etkili bir seçenek olduğunu göstermektedir.

4.10.2 Orta Riskli Hastalar

PE tanısı konulan normotansif hastaların %27 ila %56'sında RV disfonksiyon bulguları saptanmaktadır (78). Orta riskli PE olarak tanımlanan bu hasta grubunda, daha ciddi hipoksemi ve daha yaygın trombotik yük söz konusu olabilir. RV disfonksiyonunun varlığı, ciddi pulmoner arter tıkanıklığının ve yaklaşmakta olan hemodinamik instabilitenin bir habercisi olarak kabul edilmektedir. Bu hasta grubunda 30 günlük mortalite ve PE nüks oranlarının belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Kasper ve arkadaşlarının 1001 akut PE hastası üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, 407 submasif PE olgusunda erken hastane mortalite oranı %8,1 olarak raporlanmıştır (79).

Submasif PE'li hastalarda trombolitik tedavi uygulanması halen tartışmalı bir konudur. Bu nedenle, bu hasta grubunda prognozu kötü seyreden ve mortalite riski yüksek olan alt grubun belirlenmesi için ileri risk değerlendirme yöntemleri kullanılmalı; sadece yüksek risk taşıyan olgulara trombolitik tedavi verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Böylece tedavi sürecinin kişiselleştirilmesi ve gereksiz trombolitik tedaviye bağlı komplikasyonların önlenmesi mümkün olabilmektedir.

4.10.3 Yüksek Riskli Hastalar

Masif PE, RV yetmezliği ve buna bağlı gelişen kardiyovasküler kollaps ile karakterizedir. Bu klinik tabloda en önemli bulgu hipotansiyondur. Hipotansiyonun ve kardiyojenik şokun varlığı, erken ölüm riskiyle doğrudan ilişkili kabul edilmektedir. Hipotansif PE olgularında erken hastane mortalitesi en az %15 olarak bildirilmektedir (80). Bu yüksek mortalite oranı nedeniyle, masif PE tanısında zaman kaybı olmadan hızlı tanı konulması ve acil olarak reperfüzyon tedavilerinin (trombolitik tedavi veya mekanik reperfüzyon) uygulanması büyük önem taşımaktadır. Bu yaklaşım, sağ ventrikül yüklenmesini azaltarak hemodinamik stabilitenin sağlanmasına ve mortalite riskinin azaltılmasına katkı sağlar.

Early mortality risk		Indicators of risk			
		Haemodynamic instability ^a	Clinical parameters of PE severity and/or comorbidity: PESI class III–V or sPESI $\geq$ I	RV dysfunction on TTE or CTPA ^b	Elevated cardiac troponin levels ^c
High		+	(+) ^d	+	(+)
Intermediate	Intermediate–high	-	+ ^e	+	+
	Intermediate–low	-	+ ^e	One (or none) positive	
Low		-	-	-	Assesment optional; if assessed, negative

Şekil 4. Akut pulmoner embolide erken dönem mortalite riskine göre sınıflama

4.11. Pulmoner Tromboemboli Şiddetinin Klinik Parametreleri

PE olgularında prognozu belirleyen en kritik faktör akut RV yetmezliğinin gelişimidir. Akut RV yetmezliği, sağ ventrikül dolumundaki bozulma ve/veya RV çıkış yolundaki obstrüksiyona bağlı olarak gelişen, hızla ilerleyen bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Bu tablo, kardiyak ve pulmoner sistem üzerinde ciddi yük oluşturarak hemodinamik dengesizliğe yol açabilir.

PE’de taşikardi, düşük sistolik kan basıncı, solunum yetmezliği bulguları (takipne ve hipoksemi) ve senkop, tek başına veya birlikte görüldüğünde, olumsuz kısa dönem prognozunu güçlü göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Bu klinik belirtilerin varlığı, hastada erken dönemde mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir ve acil müdahaleyi gerektirir. Bu nedenle PE yönetiminde RV fonksiyonunun yakından izlenmesi, risk sınıflandırması ve tedavi planlamasında kritik önem taşımaktadır.

4.11.1 Sağ Ventrikül Boyutu ve Fonksiyonunun Görüntülenmesi

Ekokardiyografi (EKO), PE değerlendirilmesinde ve tedavi planlamasında en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Kontrast madde veya radyasyon gerektirmemesi, noninvaziv olması, kolay erişilebilirliği ve hızla uygulanabilirliği ekokardiyografiyi klinik pratikte önemli bir araç haline getirmektedir. Ayrıca, göğüs ağrısı veya dispne ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında, PE’li olgularda erken risk sınıflandırması yapılmasında, prognoz belirlemede ve tedavi stratejilerinin yönlendirilmesinde de değerli katkılar sağlar.

RV fonksiyonları ekokardiyografi ile hem sistolik hem diyastolik fazda kantitatif olarak incelenebilir. Ancak, sağ ventrikülün kompleks anatomik yapısı nedeniyle değerlendirme sırasında birden fazla görüntü penceresinden elde edilen verilerin bir arada yorumlanması önem arz etmektedir. Sağ ventrikül boyutları, RV’ye odaklanan apikal dört boşluk penceresinden, diyastol sonunda ölçülmelidir. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla birçok ekokardiyografik parametre tanımlanmıştır. Bunlar arasında triküspit annüler düzlemi sistolik hareketi (TAPSE), fraksiyonel alan değişimi (FAD), miyokart performans indeksi (MPI), iki ve üç boyutlu ejeksiyon fraksiyonu (EF), doku Doppler yöntemiyle ölçülen triküspit lateral anülüs sistolik hızı (S’), strain ve strain rate analizleri bulunmaktadır. Yapılan çok sayıda çalışmada, klinik önemi en güçlü şekilde gösterilen parametreler arasında TAPSE, FAD, MPI ve doku Doppler ile ölçülen S’ hızı öne çıkmaktadır (81).

4.11.1.1 IVC’de sağ atriumda, sağ ventrikülde veya pulmoner arterde trombüs saptanması

Genellikle DVT’den köken alan emboliler, alt ve üst vena kava, sağ atriyum (RA), sağ ventrikül (RV) ve pulmoner arterlerin herhangi bir segmentinde bulunabilmektedir. Derin venlerde oluşan trombüsler, embolizasyon sırasında damar içinde ilerlediği için genellikle elongate (uzun ve ince) formda izlenir.

Buna karşılık, kardiyak tümörler veya miksomalardan kaynaklanan embolilerin şekli daha çok yuvarlak olarak görülmektedir. Özellikle sağ kalp boşluklarında hareketli trombüs varlığı, klinik açıdan son derece önemli olup, yüksek mortalite oranlarıyla (%44) ilişkilendirilmiştir. PE şüphesi olan hastalarda, ekokardiyografide trombüs saptanması, %100 pozitif öngörü değerine sahiptir. Bu bulgu, mobil trombüs varlığının PE tanısında son derece değerli ve kesin bir gösterge olduğunu ortaya koymaktadır (82). Ayrıca, sağ kalp boşluklarında hareketli trombüs varlığı, acil müdahale ve agresif tedavi gerektiren, hayati tehlike taşıyan bir durum olarak değerlendirilmelidir (83).

4.11.1.2 “60/60 bulgusu”

PE olgularında sağ ventrikül ejeksiyonunun bozulması sonucu ortaya çıkan önemli ekokardiyografik bulgulardan biri, “60/60 bulgusu” olarak tanımlanmaktadır. Bu bulgu; triküspit regürjitasyonun maksimum hızının 3,9 m/sn’nin altında olması ile pulmoner arter sistolik basınç gradyentinin 60 ms’den kısa olması durumunun birlikte görülmesiyle karakterizedir. Literatürde, 60/60 bulgusunun duyarlılığı %91, özgüllüğü ise %41 olarak bildirilmiştir (84). Bu bulgu, özellikle akut sağ ventrikül yüklenmesinin değerlendirilmesinde önemli bir ekokardiyografik parametre olarak kabul edilmektedir.

4.11.1.3 Sağ ventrikül serbest duvar hipokinezi ve sağ ventrikülün sistolik fonksiyonlarının azalması

RV hipokinezi, hem PE olgularında hem de sağ ventrikül miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda saptanabilen önemli bir ekokardiyografik bulgudur. PE’li hastalarda RV hipokinezisinin duyarlılığı %34, özgüllüğü ise %99 olarak bildirilmiştir. Ancak PE olgularında genellikle eşlik eden pulmoner hipertansiyon mevcuttur; bu durum, sağ ventrikül enfarktüsü ile ayırıcı tanıda yardımcı olur (85).

PE’ye özgü karakteristik ekokardiyografik bulgulardan biri de ‘McConnell belirtisi’dir. Bu bulgu, sağ ventrikülün apikal hareketinin korunmuş olmasına rağmen, sağ ventrikül serbest duvarında belirgin hipokinezi izlenmesi ile tanımlanır. McConnell belirtisi, PE tanısını destekleyen önemli bir ekokardiyografik işaret olarak kabul edilmektedir ve sağ ventrikül enfarktüsünden ayırt etmede klinik açıdan faydalıdır.

4.11.1.4 Sağ ventrikül dilatasyonu

PE varlığında sağ ventrikül üzerine binen artmış basınç yükü, RV dilatasyonuna yol açabilir. Ekokardiyografik değerlendirmede, RV bazal çapının >42 mm ve mid seviyedeki RV çapının >35 mm olarak ölçülmesi, RV dilatasyonu tanısını koymada kriter olarak kabul edilmektedir (85). RV dilatasyonu, sağ ventrikül yüklenmesinin önemli bir göstergesi olup, hastalığın ciddiyeti ve prognoz açısından klinik değerlendirmede dikkate alınması gereken önemli bir parametredir.

4.11.1.5 İnterventriküler septumda paradoksal hareket

Sağ ventrikül basınç yüklenmesine bağlı olarak hastalarda diyastol ve sistol sonunda interventriküler septumda sol ventriküle doğru düzleşme ve eğilme gerçekleşebilir. Parasternal kısa eksen görünümünde, IVS düzleştikçe ve dış bükeyliğini yitirdikçe sol ventrikül D şeklinde bir boşluk haline gelir (D-sign) (84).

4.11.1.6 Pulmoner hipertansiyon

Pulmoner arterlerdeki yüksek kan basıncı durumu, pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. PE hastalarında artmış total pulmoner vasküler direnç, pulmoner arterlerin mekanik tıkanıklığı ve hipoksiye bağlı vazokonstriksiyon sonucu gelişmektedir. Pulmoner arter basıncının noninvazif olarak tahmini için en sık tercih edilen yöntem, triküspit kapak yetersizliği jetinin maksimum hızının sürekli dalga Doppler ekokardiyografi ile ölçülmesidir (85). Grifoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PE açısından değerlendirmeye alınan hastalarda ekokardiyografi ile sağ ventrikül ve sağ atriyum arasındaki basınç farkının >30 mmHg (TR Vmax $>2,7$ m/sn'ye eşdeğer) olmasının, PE varlığını öngörmekte düşük sensitiviteye (%51) ancak yüksek spesifiteye (%87) sahip olduğu gösterilmiştir (86). Bu bulgu, ekokardiyografik olarak saptanan pulmoner hipertansiyonun PE tanısında yardımcı olabileceğini, ancak tek başına tanı koydurucu olmadığını göstermektedir.

4.12. Tedavi

4.12.1 Akut Fazda Tedavi

Hipoksemi, genellikle ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu sonucu ortaya çıkan ve şiddetli PE'nin önemli klinik bulgularından biridir. PE'li hastalarda oksijen tedavisi endikasyonu, periferik oksijen saturasyonunun %90'ın altında olması durumudur. Oksijen tedavisine yanıt alınamayan hastalarda, yüksek akımlı oksijen tedavisi veya gerekli durumlarda mekanik ventilasyon uygulanabilir (87).

Ancak sağ ventrikül yetmezliği olan hastalar genellikle hipotansiftir ve bu hastalar anestezi, entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyona sekonder olarak gelişebilecek daha da belirgin hipotansiyona eğilimlidirler. Bu nedenle, sadece non-invaziv ventilasyon desteğine uyumsuzluk veya başarısızlık durumlarında entübasyon düşünülmelidir. Mekanik ventilasyon uygulanacak hastalarda, ventilatör ayarları dikkatle planlanmalıdır. Tidal volüm yaklaşık 6 ml/kg olacak şekilde ayarlanmalı ve plato basıncı 30 mmH₂O'nun altında tutulmalıdır. Şok tablosundaki hastalarda sıvı yüklemesi, santral venöz basınç takibi eşliğinde yaklaşık 500 ml'lik boluslar şeklinde uygulanmalıdır (88). Uygun sıvı desteğine rağmen hipotansiyonun devam etmesi durumunda ise inotropik ajan desteği düşünülmelidir. Bu destek tedavileri, sağ ventrikül işlevinin korunması ve hemodinamik stabilitenin sağlanması açısından kritik öneme sahiptir.

4.12.2 Akut Sağ Kalp Yetmezliği Tedavisi

Masif PE ve bazı submasif PE olgularında kardiyak outputun azalması gözlenmektedir. Özellikle ön yükün düşük olduğu, santral venöz basıncın 12 cmH₂O'dan az ölçüldüğü hipovolemik hastalarda kontrollü sıvı desteği sağlanması faydalıdır. Ancak aşırı sıvı yüklemesi, hemodinamik instabiliteye neden olabilir ve sağ kalp fonksiyonlarını daha da bozabileceği için dikkatli olunmalıdır. Bu süreçte sıvı desteği uygulanırken, hemodinamik durumun ve interventriküler şifrin ekokardiyografi ile yakın takibi önerilmektedir (89). Santral venöz basıncı normal veya yüksek olan, düşük kardiyak output ve hipotansiyonu bulunan hastalarda ise sıvı desteği kontrollü şekilde verilmelidir. Aynı zamanda, vazopresör ve inotropik ajanlarla destek sağlanması, reperfüzyon tedavileri için zaman kazandırıcı etki sağlar. Bu amaçla ilk tercih edilmesi önerilen vazopresör ajan norepinefrindir; yeterli doku perfüzyonunun sağlanamadığı durumlarda ise tedaviye vazopresin eklenebilir. Ancak, özellikle yüksek dozlarda kullanılan vazopresörlerin sistemik vazokonstriksiyon etkileri nedeniyle doku perfüzyonunu bozabileceği unutulmamalıdır.

PE nedeniyle gelişen düşük ejeksiyon fraksiyonu varlığında dobutamin veya milrinon gibi pozitif inotropik ajanlar önerilmektedir. Bu ilaçların vazodilatasyona bağlı hipotansiyonu tetikleyebileceği göz önünde bulundurularak, vazopresörlerle birlikte kullanılması önerilir. Dobutamin kullanımında aritmi riskinin artabileceği ve mevcut aritmilerin kötüleşebileceği de dikkate alınmalıdır. Pulmoner hipertansiyonun düzenlenmesi amacıyla levosimendan, inhaleprostasiklin, inhale nitrik oksit veya sildenafil gibi ajanların kullanımı faydalı olabilir. Ancak, bu ilaçların pulmoner sisteme spesifik olmadığı ve sistemik etkilerinin de görülebileceği unutulmamalıdır (90).

4.12.3 Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

Kardiyak arrest, obstrüktif şok ve vasküler kollaps gelişen masif PE olgularında, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) desteği, hastanın hemodinamik stabilitesini geçici olarak sağlayarak reperfüzyon tedavileri için zaman kazandırıcı bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. ECMO uygulaması, özellikle konvansiyonel tedavilere yanıt alınamayan ve yaşamı tehdit eden kritik durumlarda hayat kurtarıcı olabilmektedir (91).

4.12.4 Antikoagülan Tedavi

Antikoagülan tedavi, PE yönetiminde yeni trombüs oluşumunu önleyerek hastalığın ilerlemesini durdurmaya yönelik temel tedavi yaklaşımıdır. Kullanılan başlıca antikoagülan ilaçlar; anfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK), fondaparinux, danaparoid ve vitamin K antagonistleridir. PE'de erken dönemde antikoagülan tedavi başlanması, mortalite ve nüks riskini azaltır; ancak beraberinde kanama riskinde artış olabileceği unutulmamalıdır.

Akut dönemde hızlı etki sağlanabilmesi için intravenöz anfraksiyone heparin, subkutan uygulanan düşük molekül ağırlıklı heparin veya fondaparinux tercih edilmektedir. Akut faz sonrasında, sekonder profilaksi döneminde en az üç ay süresince devam edilecek tedavi seçenekleri arasında rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, dabigatran gibi DOAK'lar veya varfarin gibi vitamin K antagonistleri yer almaktadır (88). Uygun ilaç seçimi ve tedavi süresi, hastanın risk profili, komorbiditeleri ve kanama riskine göre belirlenmelidir.

4.12.4.1 Anfraksiyone Heparin

Anfraksiyone heparin, antikoagülan etkisini antitrombin aracılığıyla faktör Xa'nın indirekt inhibisyonu yoluyla gösterir. Antikoagülan etkisinin yanı sıra, trombositler ve endotel hücreleri üzerinde de etkiler oluşturarak kanama eğilimini artırabilir. Ayrıca osteoblast aktivitesini baskılar ve osteoklastları aktive ederek uzun süreli kullanımda osteoporoz riskine neden olabilir. Gebelik ve emzirme dönemlerinde kullanımı güvenli kabul edilmektedir. Subkutan veya intravenöz yolla uygulanabilen anfraksiyone heparinin plazma yarı ömrü 30 dakika ile 3 saat arasında değişmektedir. Dar terapötik aralığa sahip olması nedeniyle tedavi sürecinde etkinliği, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile yakından izlenmelidir. Heparin etkisi, gerektiğinde protamin sülfat ile nötralize edilebilir (92). Anfraksiyone heparin, heparin alerjisi, ciddi trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon, kontrol edilemeyen aktif kanama ve intrakranial kanama şüphesinde kontrendikedir (93).

Masif PE olgularında başlangıçta 80 IU/kg intravenöz bolus uygulamasının ardından %5 dekstroz içerisinde 18 IU/kg/saat veya sabit 1300 IU/saat hızında intravenöz infüzyonla tedaviye devam edilir. Doz ayarlaması, kontrol aPTZ değerlerine göre her 6 saatte bir yapılmalıdır ve hedeflenen aPTZ düzeyinin, üst sınırın 1,5 ila 2,5 katı arasında olması gerekmektedir. Varfarinle birlikte kullanımı, aPTZ değerinin beklenenden fazla uzamasına neden olabilir. Günlük toplam anfraksiyone heparin dozu 35.000 IU'ye ulaştığında kanama riski belirgin şekilde artmaktadır. Bu dozlarda dahi hedef aPTZ değerine ulaşılamıyorsa, heparin direnci düşünülmelidir (94).

Heparin direnci; artmış heparin klirensi, heparin bağlayıcı proteinlerde artış, antitrombin eksikliği, yüksek fibrinojen veya faktör VIII seviyeleri gibi durumlarda ortaya çıkabilir. Bu durumda plazma heparin düzeylerinin ölçülmesi veya plazma proteinlerine daha az bağlanan DMAH kullanımına geçilmesi önerilmektedir (84). Subkutan uygulamalarda ise monitörizasyona gerek duyulmaz; önerilen başlangıç dozu 333 IU/kg olup, ardından 12 saat aralıklarla 250 IU/kg dozları şeklinde uygulanır. Heparin tedavisinin ilk 24 saati içerisinde varfarin başlanmalı ve ardışık iki gün boyunca INR ölçümlerinin 2–3 aralığında olması durumunda heparin tedavisi kesilerek, antikoagülan tedaviye varfarinle devam edilmesi önerilir (95).

Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Özellikle aPTZ değeri yüksek olan hastalarda, son bir ay içerisinde cerrahi geçirenlerde, kronik böbrek yetmezliği veya karaciğer hastalığı bulunanlarda ve antiagregan kullanan bireylerde kanama riski daha da artmaktadır. Ayrıca heparinin trombositler ve endotel hücreleri üzerindeki etkileri nedeniyle, tedavi başlangıcından itibaren 5–15 gün içinde heparin kaynaklı trombositopeni gelişebileceği unutulmamalıdır. Heparin, aldosteron salgısını azaltarak hiperkalemi riskini artırabilir ve uzun süreli kullanımda osteoporoz gelişimini tetikleyebilir (96).

4.12.4.2 Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), anfraksiyone heparine kıyasla yaklaşık dört kat daha uzun yarı ömre sahiptir. Ayrıca, trombositlere ve endotel hücrelerine bağlanımları daha azdır ve trombin inhibisyonları faktör Xa inhibisyonuna göre daha zayıftır. Yan etkileri anfraksiyone heparin ile benzer olmakla birlikte, daha nadir görülmektedir. Yapılan çalışmalar, tedavi etkinliklerinin anfraksiyone heparin ile eşdeğer olduğunu göstermektedir (97). DMAH'ler, terapötik monitörizasyona ihtiyaç duyulmadan subkutan yolla güvenle uygulanabilmektedir. Gebelik ve emzirme döneminde kullanımları güvenlidir.

Klinik pratikte enoksaparin, dalteparin, nadroparin, tinzaparin ve bemiparin gibi preparatlar tercih edilebilmektedir. Ancak vücut ağırlığı >100 kg olan hastalarda, uygulamadan sonraki dördüncü saatte plazma antifaktör Xa düzeyinin kontrol edilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşım, doz yeterliliğinin değerlendirilmesi ve olası kanama riskinin önlenmesi açısından önem taşımaktadır (98).

4.12.4.3 Fondaparinuks

Fondaparinuks, direkt faktör Xa inhibitörü olarak etki gösteren sentetik bir antikoagülandır. Yarı ömrünün yaklaşık 20 saat olması nedeniyle günde tek doz uygulanabilir. Doz ayarlaması veya rutin laboratuvar monitörizasyonuna ihtiyaç duyulmaksızın güvenle kullanılabilir. Hemodinamik olarak stabil hastalarda yapılan çalışmalarda, etkinliğinin heparin kadar güvenilir olduğu gösterilmiştir. Ayrıca fondaparinuks, trombositopeniye neden olmaz ve heparine bağlı immün trombositopeni gelişmiş hastalarda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (99). Ancak fondaparinuks kullanımında dikkat edilmesi gereken en önemli husus, kanama riskinin düşük molekül ağırlıklı heparinlere göre daha yüksek olması ve spesifik bir antidotunun bulunmamasıdır (100). Bu nedenle hasta seçimi dikkatle yapılmalı ve yüksek kanama riski bulunan olgularda kullanımına temkinli yaklaşılmalıdır.

4.12.4.4 Vitamin K Antagonistleri

Varfarin, en yaygın kullanılan oral antikoagülanlardan biri olup, karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörleri olan faktör II, faktör VII, faktör IX ve faktör X'in sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. Varfarinin terapötik etkisi genellikle ortalama 36 saat sonra ortaya çıktığından, tedavinin başlangıcında tek başına kullanılmaz; genellikle DMAH veya anfraksiyone heparinle birlikte başlanır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, kalp yetmezliği bulunanlarda, bazı ilaç ve besin etkileşimleri nedeniyle varfarinin etkinliği değişkenlik gösterebileceğinden, bu durumlarda INR (International Normalized Ratio) takibinin daha sık yapılması önerilmektedir (101). Gebelikte teratojenik etki potansiyeli taşıdığından kullanımı kontrendikedir; ancak emzirme döneminde süte geçse bile bebekte kanama riskinin arttığı gösterilmemiştir.

Günlük varfarin dozunun 15 mg'ı aştığı durumlarda, INR hedef aralıkta kalmıyorsa varfarin direnci düşünülmelidir ve bu durumlarda tedavinin DMAH veya doğrudan etkili oral antikoagülanlara (DOAK) geçilerek sürdürülmesi önerilir (102).

Varfarinin plazma proteinlerine bağlanma özelliği nedeniyle, heparine bağlı immün trombositopeniyi tetikleyebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Vitamin K antagonistleri kullanımında INR değerinin 4,5'i aşması, kanama riskini belirgin şekilde artırmaktadır.

INR yüksekliğine eşlik eden ciddi kanama yoksa, doz atlama ve oral vitamin K desteği ile izlem yapılabilir. Ancak herhangi bir INR yüksekliği ile birlikte ciddi kanama görülmesi durumunda, 12 saat aralıklarla 10 mg vitamin K uygulanması; protrombin kompleks konsantresi, trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma transfüzyonları yapılması önerilir (103).

Planlanan cerrahi girişimlerde INR düzeyinin düşürülmesi için, 24 saat içinde gerçekleştirilecek operasyonlarda K vitamini ve protrombin kompleks konsantresi kullanılması; 24 saatten uzun süre sonraki cerrahiler için yalnızca K vitamini desteği verilmesi önerilmektedir. Perioperatif dönemde ve cerrahi sonrası hemostaz sağlandığında, antikoagülasyon tedavisinin heparinle devam ettirilmesi klinik olarak uygun bir yaklaşımdır. Varfarine bağlı cilt nekrozu ve ekstremitte gangreni, genellikle tedavi başlangıcından 3 ila 8 gün sonra ortaya çıkar ve cilt altı yağ dokusundaki venüller ile kapiller düzeyde tromboz oluşumu ve venöz dönüşün tıkanması sonucu meydana gelir. Bu durumda varfarin tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif antikoagülan tedaviye geçilmelidir. Cilt nekrozu çoğu zaman iyileşse de, ciddi olgularda cerrahi debridman veya amputasyon gerektiren durumlar bildirilmiştir (104).

4.12.4.5 Doğrudan Etkili Oral Antikoagülan

Doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK), farklı mekanizmalarla antikoagülan etki gösterirler. Dabigatran trombin inhibitörü olarak görev yaparken; rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban doğrudan faktör Xa inhibitörleri olarak etkili olmaktadır. Bu ilaçların yarı ömürleri kısa olup, düzenli kullanımda monitörizasyon gerektirmezler ve ilaç-gıda etkileşimleri oldukça minimaldir. Ancak, yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle, birkaç dozun atlanması durumunda antikoagülan etkileri hızla azalabilir. Bu özellikleri nedeniyle, yüksek kanama riski bulunmayan, düşük riskli PE olgularında kullanımının uygun olduğu önerilmektedir (105). DOAK'ların etkinliği üzerine yapılan klinik çalışmalarda, bu ilaçların varfarin kadar etkili olduğu, ayrıca yan etki profillerinin varfarine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (106). Ancak karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunan hastalarda terapötik doz ayarlamaları konusunda henüz kesin standartlar oluşmamıştır. Bunun yanı sıra, gebelikte ve masif PE'li olgularda yeterli klinik veri bulunmadığı için bu hasta gruplarında DOAK'ların rutin kullanımı önerilmemektedir (107).

4.12.5 Reperfüzyon Tedavisi

Masif PE durumunda, hayat kurtarıcı müdahale olarak trombüs ile tıkanmış pulmoner arteriyel yatağın reperfüzyonu ve dolaşımın yeniden sağlanması hedeflenir. Reperfüzyon tedavisi, farmakolojik, girişimsel ve cerrahi olmak üzere üç farklı yöntemle uygulanabilir. Farmakolojik trombolitik tedavi, intravenöz yolla verilen ilaçlar aracılığıyla trombüsün çözülmesini amaçlarken; girişimsel yöntemler, kateter yoluyla trombüs aspirasyonu veya lokal trombolitik uygulamasını içerir. Cerrahi embolektomi ise seçilmiş, yüksek riskli ve diğer tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı durumlarda başvurulmuş, doğrudan cerrahi yolla trombüsün çıkarılmasını sağlayan invaziv bir yaklaşımdır. Her üç yöntem de, masif PE'de mortaliteyi azaltmada kritik öneme sahiptir ve hasta klinik durumuna göre tedavi seçimi yapılmalıdır (108).

4.12.5.1 Trombolitik

Masif PE'de trombolitik tedavi, trombüsle tıkanmış pulmoner arter yatağında dolaşımın yeniden sağlanmasını hedefleyen hayat kurtarıcı bir yaklaşımdır. Trombolitik ajanlar arasında streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) yer almakta olup, bu ilaçlar akciğer perfüzyonunun düzeltilmesi, hemodinamik stabilitenin sağlanması ve ekokardiyografi ile gösterilen sağ ventrikül fonksiyonlarının iyileştirilmesinde etkili bulunmuştur (109). Trombolitik tedavi, semptom başlangıcından itibaren ilk 48 saat içinde daha etkin olmakla birlikte, ilk 14 gün içinde uygulanmasının da faydalı olduğu gösterilmiştir. Ancak uzun dönemde mortalite, nüks ve prognoz üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır (110). Trombolitik tedavi, antikoagülan tedaviye göre daha yüksek kanama riski taşımaktadır; majör kanama riski %9,9 olarak bildirilmektedir (111). Trombolitik tedavi endikasyonu, hemodinamik instabiliteye bağlı şok gelişen ve alternatif bir neden saptanmayan majör PE olgularında mevcuttur. Ayrıca, hipotansiyonu olmayan ancak klinik takipte hemodinamik bozulma riski taşıyan bazı submasif PE hastalarında da, kanama riski düşükse ve dekompanasyon gelişirse trombolitik tedavi düşünülebilir. Standart trombolitik protokolde, rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) 50 mg/saat hızında toplam 100 mg dozda uygulanır ve ikinci kez tekrarı önerilmez. Trombolitik tedavi sırasında var olan heparin tedavisi kesilmeli ve aPTZ değeri değerlendirildikten sonra yeniden başlanmalıdır (87).

Trombolitik tedavinin mutlak kontrendikasyonları arasında aktif kanama, kanama diyatezi, intrakraniyal kanama veya şüphesi, hemorajik ya da nedeni bilinmeyen serebrovasküler olay, son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme, santral sinir sistemi tümörleri, intrakraniyal arteriyovenöz malformasyon veya anevrizma öyküsü, son 3 haftada majör cerrahi ya da travma, son bir ayda gastrointestinal kanama yer almaktadır. Ancak yaşamı tehdit eden yüksek riskli PE olgularında bu kontrendikasyonların göreceli olarak değerlendirilebileceği vurgulanmaktadır (87). Rölatif kontrendikasyonlar arasında son 6 ayda geçici iskemik atak, gebelik veya postpartum dönemin ilk haftası, baskı uygulanamayacak girişim bölgeleri, travmatik resüsitasyon, refrakter hipertansiyon, karaciğer hastalığı, enfektif endokardit, diyabetik retinopati, aktif peptik ülser, geçirilmiş iç kanama öyküsü ve mevcut antikoagülan tedavi yer almaktadır. Menstruasyon varlığı ise trombolitik tedavi açısından kontrendikasyon oluşturmamaktadır; bu durumda risk-yarar dengesi göz önüne alınarak karar verilmelidir (94). Trombolitik tedavi sırasında gastrointestinal, retroperitoneal ve intrakraniyal kanamalar görülebilir. Bu nedenle, trombolitik tedavi planlanan hastalarda mümkünse arteriyel girişimlerden kaçınılması önerilmektedir. Damar duvarından kaynaklanan kanamalarda lokal bası çoğunlukla yeterli olmakla birlikte, ciddi kanamalarda trombolitik ilacın kesilmesi genellikle kanama kontrolü sağlar. Kontrol sağlanamazsa, taze donmuş plazma, kriyopresipitat, trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ajanlar kullanılabilir (87). Sistemik trombolitik tedavinin başarısız olduğu vakalarda, net bir tedavi standardı bulunmamaktadır. Ancak mevcut olan seçenekler arasında tekrar sistemik tromboliz, perkütan kateter yoluyla lokal tromboliz, perkütan embolektomi veya cerrahi embolektomi yer almaktadır (112). Kardiyopulmoner arrest gelişmiş ve nedeni PE olarak saptanmış hastalarda trombolitik tedavi düşünülmeli; bu hastalarda kardiyopulmoner resüsitasyona en az 90 dakika süreyle devam edilmesi önerilmektedir (17).

Son yıllarda, özellikle kanama riski yüksek olan hastalarda yarım doz trombolitik tedavi alternatif bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Yarım doz rekombinant doku plazminojen aktivatörü (0,6 mg/kg; maksimum 50 mg) 2 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmakta ve tam doz tedaviye benzer etkinlik gösterdiği, aynı zamanda kanama riskinin daha düşük olduğu bildirilmektedir. Özellikle 75 yaş ve üzeri hastalar, altı ay içinde geçici iskemik atak öyküsü olanlar, gebelik ve postpartum dönemin ilk haftasındaki hastalar gibi rölatif kontrendikasyon taşıyan olgularda, alternatif tedavi bulunmayan durumlarda yarım doz trombolitik tedavinin güvenli ve etkili bir seçenek olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu yaklaşım henüz uluslararası kılavuzlarda standart olarak önerilmemektedir (113).

4.12.5.2 Perkütan Kataterle Girişimsel Tedavi

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavinin uygulanamadığı, trombolitik tedaviye yanıt alınamayan, ya da trombolitik etkinin beklenemeyeceği kadar kritik durumda olan ve hemodinamik bozulma eğilimi gösteren orta-yüksek riskli PE olgularında perkütan kateterle girişimsel tedavi yöntemleri alternatif bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (114). Bu yöntemle pulmoner artere kateter yardımıyla ulaşarak trombüs materyali mekanik olarak çıkarılabilir ve eş zamanlı olarak lokal trombolitik ilaç uygulanması da mümkündür. Bu girişim, özellikle trombolitik tedavi kontrendikasyonu bulunan ya da acil müdahale gerektiren vakalarda tercih edilmektedir. Girişimsel işlemler sırasında komplikasyon görülme oranı yaklaşık %2 olarak bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar arasında pulmoner hemoraji, pulmoner arter perforasyonu, pulmoner arter diseksiyonu, perikardiyal tamponad, sağ ventrikül disfonksiyonunun artışı, aritmi, hemoliz, kontrast maddeye bağlı böbrek yetmezliği, girişim yerinde kanama, hipotansiyon ve ani ölüm yer almaktadır (92). Bu ciddi komplikasyon riskleri nedeniyle, işlemler sırasında hemodinamik düzelme sağlanır sağlanmaz radyolojik sonucun tamamlanması beklenmeden müdahalenin sonlandırılması önerilmektedir (115). Öte yandan, kronik PE'ye bağlı pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda gelişen akut PE olgularında; aktif kanama odağı varlığında, artmış antikoagülasyona bağlı kanama riski olan durumlarda veya durdurulamayan pulmoner hemoraji varlığında cerrahi embolektomi kontrendike kabul edilmektedir (116).

4.12.5.3 Cerrahi Embolektomi

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi uygulanamayan, trombolitik etkinin beklenemeyeceği kadar kritik durumda olan veya perkütan kateterle girişimsel işlemlerin uygulanamadığı hastalarda; özellikle sağ kalp boşluklarında trombüs varlığı saptandığında ve patent foramen ovale eşliğinde paradoksal emboli görülen olgularda cerrahi embolektomi bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (117). Hemodinamik olarak instabil, masif PE hastalarında cerrahi müdahale öncesi zaman kazandırmak amacıyla ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) desteği uygulanması önerilmektedir (118). Cerrahi embolektomi öncesinde, transözofageal ekokardiyografi ile sağ kalp boşluklarında ve pulmoner arterlerde trombüs materyalinin gösterilmesi tanısal doğrulama açısından önemlidir. Cerrahi işlem sırasında, anestezi altında sağ kalp ve pulmoner arterlerdeki trombüs segmental düzeye kadar temizlenir. Cerrahi embolektomi uygulamalarında mortalite oranı genel olarak %12 olarak bildirilmektedir; ancak kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi gelişen olgularda bu oran %32'ye yükselmektedir (119).

Bununla birlikte, kronik PE'ye bağılı pulmoner hipertansiyonu bulunan hastalarda gelişen akut PE olgularında; aktif kanama odağı varlığında, antikoagölasyon nedeniyle artmış kanama riski olan durumlarda ve kontrol altına alınamayan pulmoner hemoraji varlığında cerrahi embolektomi kontrendike kabul edilmektedir (120).

4.12.6 Vena Cava İnfirior Filtreleri

Alt ekstremite proksimal venlerinde DVT ile birlikte seyreden PE olgularında, antikoagölasyon tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda veya etkili antikoagölün tedaviye rağmen üç ay içinde nüks gelişen hastalarda, trombüs materyalinin pulmoner arteriyel sisteme ulaşımını engellemek amacıyla geçici veya kalıcı vena cava inferior filtreleri uygulanabilmektedir (121). Vena cava inferior filtrelerinin posttravmatik profilaksiste, yüksek VTE riski taşıyan maligniteli hastalarda ve gebelerde kullanımı konusunda ise halen net bir uzlaşşı bulunmamaktadır (99). Ayrıca, bu filtrelerin uzun dönemde komplikasyon oranlarının giderek artması, klinik uygulamada kullanımını sınırlayan önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Filtrenin yer değıştirmesi, kırılması, embolizasyonu, damar perforasyonu ve filtre kaynaklı tromboz gelişimi en sık bildirilen komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların bazıları asemptomatik seyredebileceğı için uzun dönem takipte dikkatli klinik değıerlendirme gerekmektedir (122).

4.13. Gebelerde Pulmoner Emboli

Gebelik, VTE açısından önemli bir risk faktörüdür ve gelişmiş ölkelerde maternal mortalitenin en sık nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. PE tanısı gebelikte zorluk taşır; çünkü PE semptomları (dispne, taşikardi, bacak ödemi gibi) gebelikte fizyolojik değışiklikler nedeniyle de görölebilir (123). Ayrıca gebelikte D-dimer düzeyleri fizyolojik olarak artış gösterir. Düşük ve orta riskli PE şüphesi taşıyan gebelerle yapılan çalışmalarda hastaların %87'sinde D-dimer testi pozitif bulunmuştur (124). Bu nedenle D-dimer testinin tek başına tanısal değeri sınırlıdır; Doppler ultrasonografi ve klinik skorlamalarla birlikte kullanılması önerilmekle birlikte, üçüncü trimesterde bu kombinasyonun doğruluğunun azaldığı gösterilmiştir. YEARS algoritması ile yapılan çalışmalarda, görüntüleme gereksinimi olmadan PE dışlanma oranı; birinci trimesterde %65, ikinci trimesterde %46 ve üçüncü trimesterde %32 olarak bulunmuştur (125). V/P SPECT ve V/P sintigrafisi, hem anne hem de fetus açısından kabul edilebilir düzeyde düşük radyasyon maruziyeti sağlamaktadır; fetüsün aldığı radyasyon dozu, fetal komplikasyon eşığı olan 50-100 mSv'nin oldukça altındadır.

Modern BTPA cihazlarında yapılan teknik ayarlamalarla fetal radyasyon dozu da minimize edilebilmektedir (126). Ancak, radyasyon dozunun düşük olması bu yöntemlerin gelişigüzel kullanımına gerekçe olmamalıdır. Öte yandan, manyetik rezonans anjiyografi (MRA), çekim sırasında kullanılan gadolinyum kontrast maddesinin fetus üzerindeki etkileri tam olarak bilinmediğinden gebelerde önerilmemektedir (127). Gebelikte PE tanısı koyarken aşırı tanıdan kaçınmak da önemlidir. Düşük ve orta klinik olasılığa sahip, pozitif D-dimer testi bulunan gebelere antikoagülan tedavi başlanması ve eş zamanlı olarak alt ekstremitte Doppler ultrasonografisi ile DVT varlığının araştırılması önerilmektedir. DVT saptanırsa PE olarak kabul edilip tedavi sürdürülmelidir. DVT saptanmayan olgularda ise öncelikle akciğer grafisi çekilmeli; grafi normal ise V/P sintigrafisi veya BTPA, grafide anormallik saptanıyorsa doğrudan BTPA ile tanı netleştirilmelidir (128).

Gebelerde plasental geçiş göstermeyen ve güvenle kullanılabilen antikoagülan ajanlar; anfraksiyo neheparin ve DMAH olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık, DOAK ve vitamin K antagonistleri gebelikte kontrendikedir. Cerrahi embolektomi ve trombolitik tedavi, yalnızca yaşamı tehdit eden yüksek riskli olgularda tercih edilmelidir. Bu tedavi yöntemlerinin uygulandığı gebelerde yapılan çalışmalarda %90'ın üzerinde yaşam oranı bildirilmesine rağmen, majör kanama oranları %18 ile %58 arasında değişmektedir. Bu nedenle, peripartum dönemi gibi kanama riskinin yüksek olduğu dönemlerde, hayatı tehdit eden yüksek riskli PE dışındaki vakalarda trombolitik tedavi önerilmemektedir ve anfraksiyone heparin tercih edilmelidir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yürütülmüş prospektif gözlemsel bir araştırmadır. Çalışma protokolü hazırlanarak, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Karar No:2024 03/04/ Tarih: 22.02.2024). Araştırmaya, Mart 2024 – Temmuz 2025 tarihleri arasında, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile pulmoner emboli (PE) tanısı konulan ve hastaneye yatışı yapılan hastalar dâhil edilmiştir. Tüm hastalardan, araştırmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışma süresince hastalara rutin tanı ve tedavi uygulamaları dışında herhangi bir ek işlem veya girişim yapılmamıştır.

5.1. Çalışmanın Amacı

PE, erken tanı ve doğru risk sınıflaması gerektiren, yüksek mortaliteli bir hastalıktır. Hastalığın ciddiyetinin belirlenmesi uygun tedavi seçimi açısından büyük önem taşır. Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), miyokardiyal hasarın erken göstergelerinden biridir ve pulmoner embolide sağ ventrikül yüklenmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, akut pulmoner emboli tanısı alan hastalarda klinik sınıflama (masif, submasif, nonmasif) ile H-FABP düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca H-FABP'nin Troponin ve Pro-BNP gibi biyobelirteçlerle karşılaştırılarak klinik ciddiyet ve prognoz belirlemedeki değerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

5.2. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 18 yaş ve üzeri erişkin bireyler,
- BTPA ile akut PE tanısı konulmuş hastalar,
- Hastaneye yatışı yapılan olgular,
- Araştırmaya katılmayı kabul eden ve yazılı bilgilendirilmiş onam veren hastalar

5.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altı bireyler,
- Hastane yatışı yapılmayan hastalar,
- Elektronik bilgilerine ulaşılamayan veya eksik olan hastalar,

5.4. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dâhil edilen hastalara ait veriler, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları incelenerek elde edildi. Çalışmaya, BTPA ile pulmoner emboli tanısı doğrulanan ve Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne yatırılarak tedavi edilen toplam 92 hasta dahil edildi. Her hasta için standart bir veri formu oluşturuldu ve demografik özellikler (yaş, cinsiyet), başvuru kaynağı (acil servis/poliklinik), başvuru anındaki klinik şikayetler (dispne, göğüs ağrısı, senkop, hemoptizi, öksürük, çarpıntı, bacakta şişlik) ile vital bulgular (kan basıncı, nabız, solunum sayısı, ateş ve oksijen saturasyonu) kaydedildi. Laboratuvar değerlendirmeleri kapsamında, yatış sırasında çalışılan arteriyel kan gazı, tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler (özellikle böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri), D-dimer, troponin ve pro-BNP düzeyleri kayıt altına alındı. Ayrıca hastaların H-FABP düzeyleri, yatış sırasında alınan kan örneklerinden elde edilen serumların uygun koşullarda saklanması ve gerekli laboratuvar işlemlerinin ardından ölçülerek değerlendirildi. Hastaların pulmoner emboli açısından risk faktörleri (immobilite, tromboembolik hastalık öyküsü, kronik hastalık öyküsü, cerrahi veya travma öyküsü, malignite varlığı, hormonal tedavi, gebelik ve postpartum dönem) ile eşlik eden komorbiditeleri kaydedildi. Tüm olguların BTPA ile doğrulanan pulmoner emboli bulguları ve sağ kalp yüklenmesi ile ilişkili radyolojik değerlendirmeleri incelendi. Ayrıca hastaların yatış süresince uygulanan tedavileri (antikoagülan tedavi, trombolitik tedavi) klinik seyirleri, komplikasyon gelişimi ve taburculuk sırasındaki klinik durumları hasta dosyaları ve elektronik sistem kayıtlarından elde edildi. Sonlanım değerlendirmesi kapsamında hastaların servis veya yoğun bakım yatış durumu, taburculuk sonuçları ile 30 ve 90 günlük sağkalım verileri kaydedildi. Elde edilen tüm veriler istatistiksel analizlerde kullanılmak üzere standart veri tabanına aktarılmıştır.

5.5. Hasta Grupları ve Klinik Sınıflama

Çalışmaya dâhil edilen hastalar, klinik durumları, hemodinamik özellikleri, ekokardiyografik bulguları ve biyobelirteç düzeyleri değerlendirilerek masif, submasif ve nonmasif olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

Masif pulmoner emboli: Sistolik kan basıncının < 90 mmHg olması, kardiyojenik şok veya hemodinamik instabilite varlığı ile seyreden olgular.

Submasif pulmoner emboli: Hemodinamik olarak stabil olup ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya kardiyak biyobelirteç (Troponin, Pro-BNP) yüksekliği saptanan olgular.

Nonmasif pulmoner emboli: Hemodinamik olarak stabil, sağ ventrikül fonksiyonlarının normal olduğu ve kardiyak biyobelirteç yüksekliğinin saptanmadığı olgular.

Çalışma popülasyonunda nonmasif grup hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle nonmasif ve submasif hastalar birlikte değerlendirilmiş, istatistiksel analizler masif grup ile submasif + nonmasif grup arasında gerçekleştirilmiştir. Her hastanın demografik verileri (yaş, cinsiyet), vital bulguları, komorbid hastalıkları, ekokardiyografik bulguları, laboratuvar parametreleri (Troponin, Pro-BNP, H-FABP) ve klinik sonuçları kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows, Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk testlerinden uygun olanı ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve/veya medyan (minimum–maksimum) şeklinde; kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann–Whitney U testi, üç grup karşılaştırmalarında ise Kruskal–Wallis testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman’ın rho korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Pulmoner emboli ciddiyetini öngörmeye biyobelirteçlerin tanısal performanslarını incelemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapıldı. ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan (AUC), duyarlılık (sensitivite) ve seçicilik (spesifisite) değerleri %95 güven aralıklarıyla rapor edildi. Ayrıca Troponin ve Pro-BNP için, seçiciliğin kabul edilebilir sınırdaki olduğu en yüksek duyarlılığa sahip nokta kesim noktası (cut-off değeri) olarak belirlendi.

Tüm analizlerde iki yönlü anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Araştırma kapsamında pulmoner emboli tanısı alan toplam 92 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması $64,1 \pm 10,2$ yıl olup, hastaların yaşları 29 ile 88 yıl arasında değişmektedir. Olguların yaş dağılımı, pulmoner embolinin ileri yaş grubunda daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde hastaların %46,7'sinin erkek (n=43) ve %53,3'ünün kadın (n=49) olduğu saptanmıştır. Hastaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde, olguların büyük çoğunluğunda en az bir kronik komorbid hastalığın eşlik ettiği görülmüştür. Bu kapsamda hastaların %82,6'sında hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi kronik hastalıklardan en az biri mevcuttur. Bu durum, PE'nin sıklıkla çoklu komorbiditesi bulunan hasta grubunda ortaya çıktığını göstermektedir. Ekokardiyografik değerlendirme sonuçlarına göre 57 hastada (%61,3) sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmıştır. Sağ ventrikül disfonksiyonunun yüksek oranda izlenmesi, PE'de sağ kalp yüklenmesinin ve hemodinamik etkilenmenin yaygın olduğunu düşündürmektedir. Çalışma popülasyonunda 30 günlük mortalite oranı %8,7 (n=8) olarak belirlenmiştir.

Tablo 11. Katılımcı özellikleri ve Tanımlayıcı İstatistikler

Değişken	n (%)	Ortalama $\pm$ SS (Min–Maks)
Yaş (yıl)	-	64,1 $\pm$ 10,2 (29–88)
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	43 (46,7) / 49 (53,3)	-
Komorbidite varlığı	77 (82,6)	-
EKO disfonksiyonu	57 (61,3)	-
30 günlük mortalite	8 (8,7)	-

Tüm olgulara toraks bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografisi ile pulmoner emboli tanısı konulmuş olup hastaların klinik takipleri hastanede gerçekleştirilmiştir. Pulmoner emboli ciddiyeti, hastaların hemodinamik durumları esas alınarak yüksek risk (masif), orta risk (submasif) ve düşük risk (nonmasif) olmak üzere sınıflandırılmıştır. Nonmasif olgu sayısının yetersiz olması nedeniyle düşük risk (nonmasif) ve orta risk (submasif) hastalar

birlikte değerlendirilmiş ve bu grup “hafif PE (orta + düşük risk)” olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre hastaların 55’i (%59,8) hafif PE, 37’si (%40,2) ise ciddi PE (yüksek risk / masif) grubunda yer almıştır.

Tablo 12. Pulmoner Emboli Şiddetine Göre Biyobelirteç Düzeyleri

Biyobelirteç	Hafif (n=55)	Ciddi (n=37)	p
H-FABP (ng/mL)	0,82 (0,12–3,22)	1,05 (0,16–10)	0,074
Troponin (ng/L)	1038,9 (0,7–23798)	866,3 (175–6810)	0,005
Pro-BNP (ng/L)	2467,7 (443–30388)	3327,9 (2449–21558)	0,011

Bu çalışmada H-FABP, troponin ve pro-BNP düzeyleri non-masif ve submasif olguların birlikte değerlendirildiği hafif pulmoner emboli grubu ile masif olguları içeren ciddi pulmoner emboli grubu arasında karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçları, biyobelirteçlerin pulmoner emboli ciddiyeti ile ilişkilerinin farklı biyolojik mekanizmalar üzerinden şekillendiğini göstermektedir. H-FABP düzeyleri hafif PE grubunda medyan 0,82 ng/mL (0,12–3,22), ciddi PE grubunda ise 1,05 ng/mL (0,16–10,0) olarak saptanmıştır. Ciddi PE grubunda daha yüksek değerler izlenmesine rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,074$). Bu durum, H-FABP’nin kısa yarı ömrü, ölçüm zamanlamasına duyarlılığı ve çalışmadaki örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ile ilişkili olabilir.

Troponin düzeyleri hafif PE grubunda medyan 1038,9 ng/L (0,7–23.798), ciddi PE grubunda ise 866,3 ng/L (175–6.810) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında troponin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup bu fark hafif PE grubu lehinedir ($p=0,005$). Bu bulgu, ilk bakışta klinik ciddiyet artışı ile beklenen doğrusal ilişki ile uyumsuz gibi görünse de, troponinin pulmoner embolide emboli yükünden ziyade sağ ventrikül miyokardının akut basınç yüküne verdiği yanıtı yansıtan bir biyobelirteç olması ile açıklanabilir. Submasif olgularda hemodinamik stabilite korunmasına rağmen sağ ventrikül duvar gerilimi ve geçici miyokardiyal iskemi daha belirgin olabilir ve bu durum troponin salınımını artırabilir.

Ayrıca troponin salınımının zamana bağımlı olması nedeniyle, klinik olarak daha stabil seyreden hafif PE olgularında hastaneye başvurunun daha geç gerçekleşmiş olması, ölçüm anında troponin düzeylerinin daha yüksek saptanmasına yol açmış olabilir. Buna karşılık masif PE olgularında erken başvuru, hızlı klinik kötüleşme ve acil müdahale gereksinimi, troponin ölçümünün henüz yükselme fazı tamamlanmadan yapılmasına neden olmuş olabilir. Bunun yanı sıra, hafif PE grubunun submasif ve non-masif olguları birlikte içermesi, bu gruptaki hasta popülasyonunun heterojenliğini artırmış ve eşlik eden kardiyovasküler komorbiditelerin troponin düzeyleri üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Pro-BNP düzeyleri hafif PE grubunda medyan 2467,7 ng/L (443–30.388), ciddi PE grubunda ise 3327,9 ng/L (2.449–21.558) olarak saptanmış ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$). Bu sonuç, pro-BNP'nin sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve hemodinamik stres ile olan güçlü ilişkisini desteklemektedir.

Sonuç olarak, troponin ve pro-BNP düzeyleri pulmoner embolide klinik risk değerlendirmesinde anlamlı biyobelirteçler olmakla birlikte, troponin düzeylerindeki artışın her zaman hastalık ciddiyetinin artışı ile paralel seyretmediği; H-FABP'nin ise bu çalışmada anlamlı prognostik performans göstermediği görülmüştür.

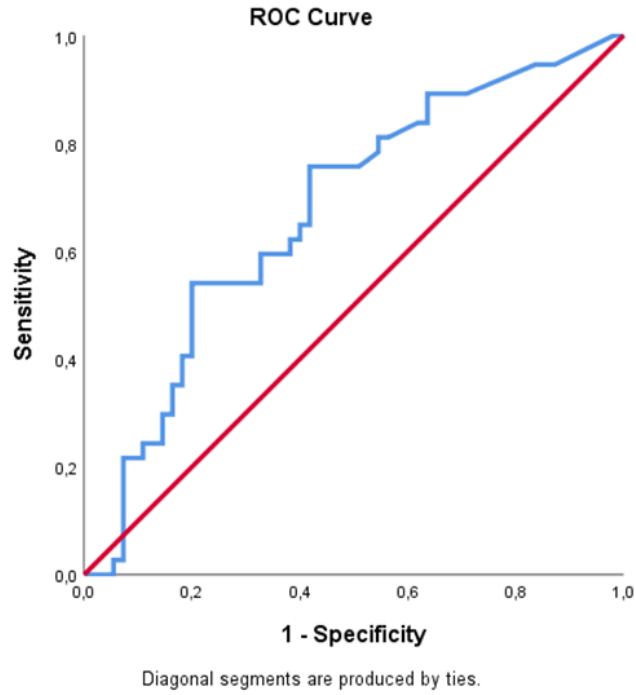
Tablo 13. ROC Eğrisi Analizi-Biyobelirteçlerin Ciddi Pulmoner Emboli Öngörüsü

Değişken	AUC	p	Alt sınır	Üst sınır
Troponin	0,673	0,005	0,561	0,785
Pro-BNP	0,657	0,011	0,544	0,771
H-FABP	0,610	0,074	0,490	0,731

Biyobelirteçlerin ciddi pulmoner emboliyi öngörmedeki ayırt edici performansları (ROC) eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir. ROC analizi kapsamında eğri altında kalan alan (AUC) değerleri hesaplanmış ve her bir biyobelirtecin ciddi pulmoner emboliyi ayırt etme gücü incelenmiştir. Bu analizde, biyobelirteç düzeylerinin mutlak büyüklüğünden ziyade, ciddi ve hafif pulmoner emboli olgularını ayırt edebilme kapasitesi esas alınmıştır.

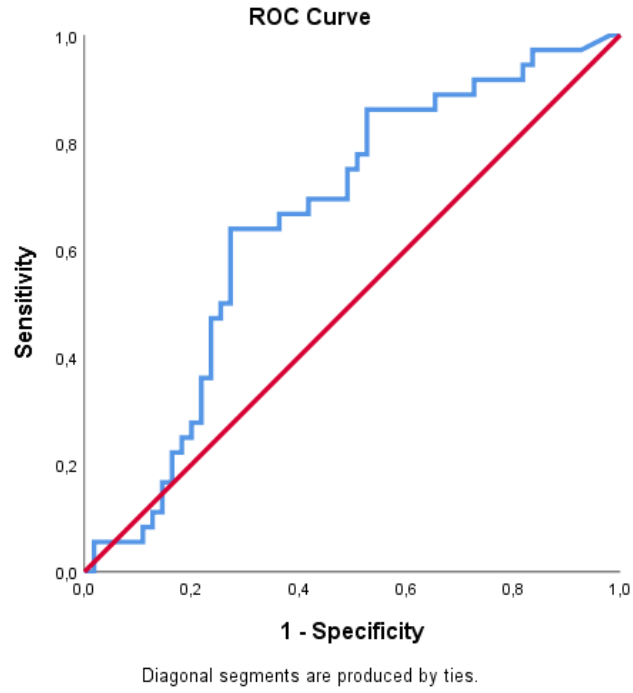
ROC analizi sonuçlarına göre H-FABP için elde edilen AUC değeri 0,610 olup, bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,074$). Bu bulgu, H-FABP'nin bu çalışmada ciddi pulmoner emboliyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bir ayırt edici performans göstermediğini ortaya koymaktadır. Troponin için hesaplanan AUC değeri 0,673 olup, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,005$). Her ne kadar grup karşılaştırmalarında medyan troponin değerleri hafif pulmoner emboli grubunda daha yüksek saptanmış olsa da, ROC analizi troponinin ciddi pulmoner emboliyi öngörmeye anlamlı ayırt edici güce sahip olduğunu göstermiştir. Bu durum, ROC analizinin medyan değerlerden bağımsız olarak, troponin düzeylerinin dağılımını ve belirli eşik değerler üzerinden ciddi olguları ayırt edebilme kapasitesini değerlendirmesinden kaynaklanmaktadır. Hafif gruptaki hastalarda eşlik eden koroner arter hastalığı ve diğer kardiyak komorbiditeler, troponin düzeylerinin pulmoner emboli dışı mekanizmalarla da yükselmesine katkıda bulunmuş olabilir. Buna karşılık ciddi pulmoner emboli olgularında erken gelişen klinik kötüleşme ve erken dönemde yapılan biyokimyasal örnekleme, troponin ölçümlerinin yükselme fazı tamamlanmadan gerçekleştirilmesine ve buna bağlı olarak daha düşük değerlerin saptanmasına yol açmış olabilir. Bu biyolojik ve zamansal farklılıklara rağmen, troponinin ROC analizinde ciddi pulmoner emboliyi ayırt edebilmesi, bu biyobelirtecin klini risk değerlendirmesinde anlamlı bir role sahip olduğunu göstermektedir. Pro-BNP için yapılan ROC analizinde AUC değeri 0,657 olarak saptanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$). Bu bulgu, pro-BNP düzeylerinin pulmoner embolide sağ ventrikül basınç yüklenmesi ile ilişkili olarak arttığını ve ciddi pulmoner emboliyi öngörmeye anlamlı ayırt edici performans gösterdiğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, ROC eğrisi analizi H-FABP'nin bu çalışmada ciddi pulmoner emboliyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bir performans göstermediğini, buna karşın troponin ve pro-BNP'nin ciddi pulmoner embolinin ayırt edilmesinde anlamlı biyobelirteçler olduğunu ortaya koymuştur.



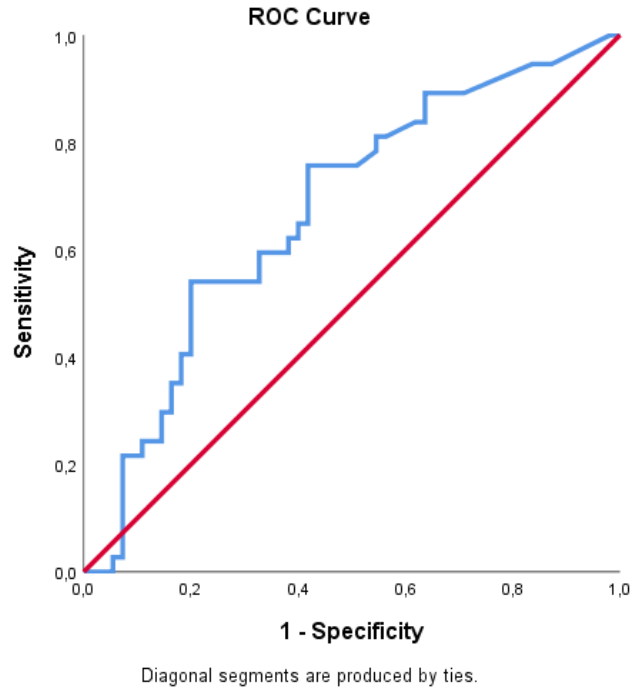
Şekil 5. H-FABP düzeyine ait ROC eğrisi -ciddi pulmoner emboli öngörüsü (AUC=0,610; p= 0.074)

Şekil 5'te H-FABP düzeylerine ait ROC eğrisi, ciddi pulmoner emboliyi öngörmedeki ayırt edici performansı göstermektedir. Eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamış olması, H-FABP'nin bu çalışmada ciddi pulmoner emboliyi ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı bir performans göstermediğini ortaya koymaktadır.



Şekil 6. Pro-BNP düzeyine ait ROC eğrisi- ciddi pulmoner emboli öngörüsü (AUC= 0,657; p= 0,011)

Şekil 6’ da pro-BNP düzeylerine ait ROC eğrisi, ciddi pulmoner emboliyi öngörmedeki ayırt edici performansı göstermektedir. Eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı bulunması, pro-BNP’nin bu çalışmada ciddi pulmoner emboliyi ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı bir tanısal performans sergilediğini ortaya koymaktadır.



Şekil 7. Troponin düzeyine ait ROC eğrisi- ciddi pulmoner emboli öngörüsü (AUC= 0,673; P= 0,005)

Şekil 7’de sunulan ROC eğrisi, troponin düzeylerinin ciddi pulmoner emboliyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı ayırt edici performansa sahip olduğunu göstermektedir. Eğri altında kalan alanın anlamlı bulunması, troponinin bu çalışmada ciddi pulmoner embolinin risk değerlendirilmesinde yararlı bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 14. H-FABP Düzeylerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş Grubu	N	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (Min–Maks)	p
<65 yaş	27	1,54 $\pm$ 1,74	0,88 (0,20 – 8,47)	0,425
$\geq$ 65 yaş	65	1,45 $\pm$ 1,85	0,82 (0,12 – 10)	
Toplam	92	1,48 $\pm$ 1,81	0,86 (0,12 – 10)	—

H-FABP düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, <65 yaş ile ≥65 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,425). Her iki grupta da median değerlerin oldukça yakın olması (<65 yaş: 0,88 ng/mL; ≥65 yaş: 0,82 ng/mL), biyobelirtecın yaşla birlikte ortaya çıkan fizyolojik veya metabolik değişikliklerden belirgin şekilde etkilenmediğini göstermektedir. Ortalama H-FABP düzeylerinin de birbirine benzer bulunması (<65 yaş: 1,54 ± 1,74 ng/mL; ≥65 yaş: 1,45 ± 1,85 ng/mL), bu sonucu desteklemektedir. Bu bulgular, H-FABP'nin yaşla ilişkili kronik dejeneratif süreçlerden ziyade akut kardiyak stres, miyokardiyal hasar veya sağ ventrikül yüklenmesini yansıtan bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Özellikle akut pulmoner emboli gibi ani kardiyak etkilendirme oluşturan klinik durumlarda H-FABP düzeylerindeki artışın yaşa bağımlı olmaması, biyobelirtecın klinik kullanım açısından önemli bir avantaj sağlayabileceğini göstermektedir. Ayrıca ≥65 yaş grubunda hasta sayısının daha yüksek olmasına rağmen, biyobelirteç düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmaması, H-FABP'nin ileri yaş popülasyonunda da güvenle değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, yaşlı hastalarda risk değerlendirmesinin sadece kronolojik yaşa göre değil, hemodinamik durum ve eşlik eden kardiyak stres göstergeleriyle birlikte yapılması gerektiğini de desteklemektedir.

Genel olarak, çalışma bulguları H-FABP'nin yaş bağımsız bir biyobelirteç olduğunu, akut PE patofizyolojisini yansıtmada kullanılabileceğini ve yaş grupları arasındaki benzer dağılımın klinik karar verme sürecinde ek bir kolaylık sunduğunu göstermektedir.

Tablo 15. Cinsiyet Değişkenine göre H-FABP (ng/ml)

Cinsiyet	n	Ortalama ± SS	Medyan (Min–Maks)	p
Kadın	49	1,40 ± 1,80	0,86 (0,12 – 10,0)	0,597
Erkek	43	1,56 ± 1,83	0,86 (0,16 – 8,4)	
Toplam	92	1,48 ± 1,81	0,86 (0,12 – 10)	—

Çalışmaya dahil edilen 92 akut pulmoner emboli hastasının 49'u (%53,3) kadın, 43'ü (%46,7) erkektir. Cinsiyete göre H-FABP düzeyleri incelendiğinde; kadın hastalarda ortalama H-FABP değeri $1,40 \pm 1,80$ ng/mL, erkek hastalarda ise $1,56 \pm 1,83$ ng/mL olarak saptanmıştır. Her iki cinsiyette de medyan değerin 0,86 ng/mL olması, merkezi eğilim ölçütleri açısından grupların benzer bir dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Değerlerin dağılım aralıkları incelendiğinde, kadın hastalarda 0,12–10,0 ng/mL, erkek hastalarda 0,16–8,4 ng/mL arasında değiştiği görülmüş olup, her iki cinsiyette de yüksek düzeyde H-FABP değerlerine sahip olguların bulunduğu anlaşılmaktadır. Cinsiyetler arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada $p=0,597$ bulunmuş; bu sonuç H-FABP düzeylerinin kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı farklılık göstermediğini ortaya koymuştur. Ortalama, standart sapma ve medyan değerlerin birbirine oldukça yakın olması, bu bulguyu desteklemektedir. Çalışmanın verileri, H-FABP düzeylerinin akut pulmoner emboli bağlamında cinsiyetten bağımsız seyrettiğini ve bu biyobelirtecin değerlendirilmesinde cinsiyete göre farklı referans aralıkları kullanılmasını gerektirecek bir durum olmadığını göstermektedir.

Tablo 16. PESİ Skoru ile Biyobelirteçlerin Korelasyonları (Spearman's rho)

Değişken	ρ (rho)	p
H-FABP	-0,036	0,733
D-Dimer	0,228	0,038
Troponin	0,553	<0,001
Pro-BNP	0,483	<0,001

Akut pulmoner emboli hastalarında PESİ skoru ile biyobelirteç düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Analiz sonuçlarına göre H-FABP düzeyleri ile PESİ skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($\rho = -0,036$; $p = 0,733$). Bu bulgu, H-FABP'nin çalışmamızda klinik risk skorlamasıyla uyumlu bir eğilim göstermediğini düşündürmektedir.

D-dimer düzeyleri ile PESİ skoru arasında zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu ($\rho = 0,228$; $p = 0,038$). Buna göre PESİ skorundaki artışın D-dimer düzeylerinde hafif bir artışla birlikte seyrettiği anlaşılmaktadır. Troponin düzeyleri ile PESİ skoru arasında orta derecede ve anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı ($\rho = 0,553$; $p < 0,001$). Bu sonuç, troponin düzeylerinin klinik ciddiyet arttıkça yükselme eğiliminde olduğunu ve troponinin risk sınıflamasında güçlü bir belirteç olarak öne çıktığını göstermektedir. Benzer şekilde, Pro-BNP düzeyleri ile PESİ skoru arasında da orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu ($\rho = 0,483$; $p < 0,001$). Bu ilişki, Pro-BNP'nin sağ ventrikül yüklenmesi ve hemodinamik stres ile paralel olarak klinik risk skorlarıyla uyumlu bir artış gösterdiğini desteklemektedir.

Elde edilen sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde; troponin ve Pro-BNP'nin klinik risk skorlaması ile en güçlü ilişkili biyobelirteçler olduğu, D-dimer'in daha zayıf bir korelasyon gösterdiği ve H-FABP'nin ise PESİ skoru ile uyumlu bir ilişki sergilemediği görülmektedir.

Tablo 17. Mortalite ile Biyobelirteçlerin İlişkisi

Değişken	Yaşamayan (n=8) Medyan (Min–Maks)	Yaşayan (n=84) Medyan (Min–Maks)	p
H-FABP	1,05 (0,12–2,24)	0,86 (0,16–10)	0,950
Troponin	257,5 (10-9151)	34,5 (0,70- 23798)	0,058
Pro-BNP	2756 (49-11600)	1010 (0-30880)	0,287

Çalışmaya dahil edilen 92 hastanın 8'i (%8,7) 30 günlük takip sürecinde kaybedilmiştir. Çalışmada mortal seyren hasta sayısının az olması (8) nedeni ile 7 günlük ve 30 günlük mortalite grupları birleştirilmiştir. Mortalite (7 ve 30 günlük) ile biyobelirteç düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, yaşamını kaybeden hastaların H-FABP medyan düzeyi 1,05 ng/mL (0,12–2,24) iken, yaşayan grupta bu değer 0,86 ng/mL (0,16–10,0) olarak saptanmıştır.

Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,950$). Bu sonuç, H-FABP'nin çalışmamızda mortalite ile ilişkili bir belirteç olmadığını göstermektedir.

Troponin düzeyleri incelendiğinde; mortal seyreden hastalarda medyan troponin değerinin 257,5 ng/L (10–9151) ile yaşayan hastalardaki 34,5 ng/L (0,70–23798) değerinden belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Ancak bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p=0,058$). Troponin düzeylerindeki artış eğilimi, klinik olarak mortalite ile ilişkili olabilecek bir trendi işaret etse de, örneklem büyüklüğü ve mortalite alt grubunun küçük olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır. Pro-BNP açısından değerlendirildiğinde; yaşamayan grubun medyan değeri 2756 ng/L (49–11600), yaşayan grubun medyan değeri ise 1010 ng/L (0–30388) olarak bulunmuştur. Pro-BNP düzeylerinin mortal grupta daha yüksek olmasına karşın bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,287$). Bu sonuç, Pro-BNP'nin mortalite ile ilişkisi açısından belirgin bir eğilim göstermekle birlikte, çalışmamızda istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığını göstermektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, mortal seyreden hastalarda troponin ve Pro-BNP düzeylerinin daha yüksek olmasına rağmen, biyobelirteçlerle mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Bu sonucun ortaya çıkmasında mortalite grubundaki hasta sayısının sınırlı olması, biyobelirteç düzeylerinin geniş bir dağılım göstermesi ve pulmoner embolide mortalitenin çok faktörlü bir süreç olarak değerlendirilmesi etkili olabilir. Elde edilen bulgular, biyobelirteçlerin tek başına mortaliteyi öngörmede yeterli olmadığını; bu belirteçlerin klinik risk skorları, görüntüleme bulguları ve hemodinamik değerlendirmeler ile birlikte kullanıldığında daha doğru bir risk tahmini sağlayabileceğini göstermektedir.

7. TARTIŞMA

Pulmoner emboli (PE), klinik seyri asemptomatik olgulardan ani ölüme kadar uzanan geniş bir spektrumda değişebilen ve erken tanı ile risk sınıflamasının hasta yönetimi açısından hayati önem taşıdığı bir klinik tablodur (1). Özellikle akut dönemde hemodinamik bozulmanın erken saptanması, mortaliteyi azaltabilecek uygun tedavi stratejilerinin zamanında uygulanmasına olanak sağlamaktadır (2). Bununla birlikte klinik bulgular ve vital parametreler her zaman hastalık ciddiyetini yeterince yansıtamayabilmekte; bu nedenle kardiyak etkilenmeyi objektif olarak ortaya koyabilecek biyobelirteçlerin önemi giderek artmaktadır. Bu bağlamda kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), kardiyomiyosit sitoplazmasında bulunan, düşük molekül ağırlıklı ve miyokardiyal hasarın erken dönemlerinde hızla dolaşıma salınan bir biyobelirteçtir (5). H-FABP'nin kısa yarı ömrü ve erken pik yapma özelliği, özellikle akut kardiyak stres ve sağ ventrikül yüklenmesi ile ilişkili durumlarda erken tanısal ve prognostik potansiyel taşımasına neden olmaktadır. Pulmoner embolide sağ ventrikül basınç yüklenmesine bağlı gelişen akut miyokardiyal etkilenmenin erken biyokimyasal yansımalarını ortaya koyabileceği düşünülen H-FABP, bu yönüyle daha geç yükselen troponin ve natriüretik peptitlerden farklı bir biyolojik profile sahiptir (66). Bu çalışmada akut pulmoner emboli tanısı alan hastalarda (H-FABP) düzeylerinin hastalık ciddiyeti, klinik risk skorları ve mortalite ile olan ilişkisi değerlendirilmiş; karşılaştırmalı amaçla troponin ve Pro-BNP düzeyleri de analize dâhil edilmiştir.

Çalışma popülasyonunun yaş ortalamasının $64,1 \pm 10,2$ yıl olması ve hastaların %82,6'sında en az bir kronik komorbiditenin bulunması, pulmoner embolinin özellikle ileri yaş ve eşlik eden hastalıkları olan bireylerde daha sık görüldüğünü ve daha ağır klinik seyredebildiğini göstermektedir. Ek olarak hastaların %61,3'ünde ekokardiyografik olarak sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmış olması, akut pulmoner embolinin kardiyak sistem üzerinde belirgin bir yük oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Otuz günlük mortalite oranının %8,7 olarak bulunması, çalışmanın klinik açıdan anlamlı bir hasta grubunu yansıttığını göstermektedir. Pulmoner emboli ciddiyeti, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2019 Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzu doğrultusunda, hemodinamik durum esas alınarak yüksek risk (masif), orta risk (submasif) ve düşük risk (non-masif) olarak sınıflandırılmıştır (17).

Non-masif olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle, orta risk (submasif) ve düşük risk (non-masif) hastalar birlikte değerlendirilmiş ve bu grup “hafif pulmoner emboli (orta + düşük risk)” olarak tanımlanmıştır. Bu doğrultuda çalışmamızda hafif PE grubunda 55 hasta (%59,8), ciddi PE grubunda ise 37 hasta (%40,2) yer almıştır. Çalışmamızda troponin ve Pro-BNP düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermesi, bu biyobelirteçlerin pulmoner embolinin patofizyolojisi ile yakın ilişkisini desteklemektedir. Troponin düzeyleri hafif PE grubunda medyan 1038,9 ng/L (0,7–23798), ciddi PE grubunda ise 866,3 ng/L (175–6810) olarak saptanmış ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$).

Medyan troponin değerinin hafif grupta daha yüksek görünmesi, troponin artışının klinik ciddiyetle her zaman doğrusal seyretmediğini; bunun yerine bireysel hasta özellikleri, eşlik eden kardiyak hastalıklar ve ölçüm zamanlaması gibi faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık ciddi PE grubunda troponin düzeylerinin daha dar bir aralıkta ve homojen şekilde yüksek seyretmesi, akut sağ ventrikül yüklenmesine bağlı miyokardiyal hasarın bu grupta daha tutarlı ve belirgin olduğunu göstermektedir. Pro-BNP düzeyleri değerlendirildiğinde, hafif PE grubunda medyan değer 2467,7 ng/L (443–30388), ciddi PE grubunda ise 3327,9 ng/L (2449–21558) olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu görülmüştür ($p=0,011$). Bu bulgu, Pro-BNP’nin sağ ventrikül basınç ve hacim yüklenmesini yansıtmaya kapasitesini ortaya koymaktadır. Akut pulmoner embolide artan pulmoner vasküler direnç, sağ ventrikül duvar gerilimini artırmakta ve buna bağlı olarak Pro-BNP salınımı yükselmektedir. Bu nedenle Pro-BNP düzeylerinin özellikle ciddi PE olgularında artması, beklenen bir fizyopatolojik sonuçtur. ROC eğrisi analizinde troponin için AUC değerinin 0,673 ($p=0,005$), Pro-BNP için ise 0,657 ($p=0,011$) olarak bulunması, her iki biyobelirtecin de ciddi pulmoner emboliyi öngörmede orta düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, literatürde bildirilen ve ESC kılavuzlarında da vurgulanan, troponin ve BNP türevlerinin pulmoner embolide risk sınıflamasında tamamlayıcı biyobelirteçler olarak kullanılabileceğine ilişkin verilerle uyumludur. Çalışmamız, bu biyobelirteçlerin klinik skorlar ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde risk öngörüsüne anlamlı katkı sağlayabileceğini desteklemektedir.

H-FABP düzeyleri değerlendirildiğinde, ciddi PE grubunda medyan değerin 1,05 ng/mL (0,16–10,0), hafif PE grubunda ise 0,82 ng/mL (0,12–3,22) olduğu görülmüş; ancak bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p=0,074$). ROC analizinde elde edilen AUC değerinin 0,610 olması da H-FABP'nin bu çalışmada ciddi pulmoner emboliyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bir ayırt edici performans göstermediğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte p değerinin anlamlılık sınırına yakın olması ve ciddi olgularda artış eğilimi göstermesi, H-FABP'nin klinik potansiyelinin tamamen dışlanamayacağını düşündürmektedir. H-FABP'nin biyolojik özellikleri bu sonucun yorumlanmasında önemlidir. Kardiyomiyosit sitoplazmasında bulunan bu protein, miyokardiyal hasardan kısa süre sonra hızla kana geçmekte; ancak kısa yarı ömrü nedeniyle erken dönemde pik yaparak hızla düşmektedir (68). Çalışmamızda H-FABP ölçümlerinin tek bir zaman noktasında yapılmış olması ve semptom başlangıcı ile kan örnekleme arasındaki sürenin standartize edilememesi, ölçülen H-FABP düzeylerinde belirgin değişkenliğe yol açmış olabilir. Bu durum, özellikle geç başvuran veya semptom başlangıcı net olmayan hastalarda H-FABP'nin klinik şiddeti yansıtmaya gücünü sınırlamış olabilir. Ayrıca örneklem büyüklüğünün görece sınırlı olması, istatistiksel anlamlılığa yaklaşan bu ilişkinin netleşmesini güçleştirmiştir. Literatürde seri ölçümler yapılan çalışmalarda H-FABP'nin prognostik değerinin daha belirgin olarak gösterilmiş olması, bu yorumu desteklemektedir. H-FABP'nin yaş ve cinsiyete göre dağılımının benzer bulunması (<65 yaş: medyan 0,88 ng/mL; ≥ 65 yaş: 0,82 ng/mL; $p=0,425$ ve kadın/erkek medyan: 0,86 ng/mL; $p=0,597$), biyobelirtecin demografik değişkenlerden bağımsız seyrettiğini göstermektedir. Bu bulgu, H-FABP'nin kronik fizyolojik değişimlerden ziyade akut kardiyak stres ve miyokardiyal etkilenmeyi yansıtan bir belirteç olduğunu desteklemektedir. PESİ skoru ile biyobelirteçler arasındaki ilişki incelendiğinde, troponin ($p=0,553$; $p<0,001$) ve Pro-BNP ($p=0,483$; $p<0,001$) ile PESİ skoru arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Buna karşılık H-FABP ile PESİ skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($\rho=-0,036$; $p=0,733$). Bu durum, PESİ skorunun klinik ve demografik parametrelere dayalı bir risk değerlendirme aracı olması, H-FABP'nin ise daha çok erken ve geçici miyokardiyal hasarı yansıtmaları ile açıklanabilir. Mortalite analizinde, yaşamını kaybeden hastalarda troponin ve Pro-BNP düzeylerinin yaşayan hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Mortalite grubundaki hasta sayısının sınırlı olması ve akut pulmoner embolide mortalitenin çok faktörlü bir süreç olması, bu ilişkinin istatistiksel olarak netleşmesini zorlaştırmış olabilir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, bu çalışmanın bulguları troponin ve Pro-BNP'nin pulmoner embolide hastalık ciddiyeti, sağ ventrikül disfonksiyonu ve klinik risk skorları ile gl ılışkili biyobelirteçler olduğunu göstermektedir. H-FABP ise bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olmakla birlikte, ciddi olgularda artış eğilimi göstermesi ve biyolojik özellikleri dikkate alındığında erken kardiyak stresin göstergesi olarak klinik potansiyelini korumaktadır. Bu nedenle pulmoner emboli olgularında biyobelirteçlerin tek başına değil; klinik skorlar, ekokardiyografik bulgular ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte çoklu bir yaklaşımla değerlendirilmesi, risk sınıflaması ve hasta yönetimi açısından en rasyonel strateji olarak öne çıkmaktadır.



8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada akut pulmoner emboli tanısı alan hastalarda kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) düzeylerinin hastalık ciddiyeti, klinik risk skorları ve mortalite ile ilişkisi incelenmiş; elde edilen bulgular troponin ve Pro-BNP düzeyleriyle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. H-FABP düzeylerinin ciddi pulmoner emboli grubunda artış eğilimi göstermesine rağmen bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmış; ROC analizi, PESI skoru ile yapılan değerlendirmeler ve klinik alt grup analizleri de H-FABP'nin pulmoner embolide hastalık ciddiyetini ve klinik risk düzeyini ayırt etmede anlamlı bir tanısal ve prognostik performans sergilemediğini göstermiştir. H-FABP'nin kısa yarı ömrü, miyokardiyal stres sonrası erken dönemde hızla yükselip kısa sürede düşmesi ve ölçüm zamanlamasına duyarlı olması, semptom başlangıç zamanının çoğu hastada kesin olarak belirlenemediği akut pulmoner emboli olgularında bu biyobelirtecın klinik değerini sınırlayan önemli bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Buna karşın çalışmamızda troponin ve Pro-BNP düzeylerinin pulmoner emboli ciddiyeti ve klinik risk skorları ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler göstermesi, bu biyobelirteçlerin klinik pratikte risk sınıflaması ve prognostik öngörü açısından daha güvenilir ve istikrarlı parametreler olabileceğini düşündürmektedir. Tüm bu veriler birlikte ele alındığında, H-FABP'nin akut pulmoner embolide tek başına rutin klinik risk sınıflamasında belirleyici bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağı; pulmoner emboli yönetiminde klinik risk skorlarının, görüntüleme yöntemlerinin ve kardiyak biyobelirteçlerin birlikte ve bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesinin daha rasyonel, güvenilir ve klinik karar süreçlerini daha sağlıklı destekleyen bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte H-FABP, erken kardiyak stresin potansiyel biyokimyasal göstergesi olma özelliğini tamamen kaybetmemiş olup, daha geniş örneklemli, prospektif, çok merkezli, ölçüm zamanlamasının daha net tanımlandığı ve farklı klinik alt grupları kapsayan gelecekteki çalışmalarla değerinin yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır; böylece bu biyobelirtecın hangi hasta popülasyonlarında ve hangi klinik koşullarda gerçek katkı sağlayabileceği daha net olarak ortaya konulabilecektir.

9. KAYNAKLAR

1. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet*. 2004;363(9417):1295–305.
2. Konstantinides S, Torbicki A. Management of venous thrombo-embolism: An update. *Eur Heart J*. 2014;35(41):2855–63.
3. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383–9.
4. Vyas V, Sankari A, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. 202. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
5. Kim Y, Kim H, Kim SY, et al. Automated Heart-Type Fatty Acid–Binding Protein Assay for the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Am J Clin Pathol*. 2010;134(1):157–62.
6. Demirel O, Krainz M, Hoppe UC, Mirna M. A novel rapid rule-out protocol for acute chest pain using H-FABP point-of-care testing. *Sci Rep*. 2025;15(1).
7. TÜRK TORAKS DERNEĞİ PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU 2021.
8. Amador C, Weber C, Varacallo MA. Anatomy, Thorax, Bronchial. *StatPearls*. 2023
9. Tucker WD, Weber C, Burns B. Anatomy, Thorax, Heart Pulmonary Arteries. *StatPearls*. 2023
10. Sundjaja JH, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Lung Veins. *StatPearls*. 2025
11. Khan YS, Carey FJ. Histology, Lung. *StatPearls*. 2025
12. Kandathil A, Chamarthy M. Pulmonary vascular anatomy & anatomical variants. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 ;8(3):201-207.
13. Tucker WD, Arora Y, Mahajan K. Anatomy, Blood Vessels. *StatPearls*. 2023
14. Waheed SM, Kudaravalli P, Hotwagner DT. Deep Venous Thrombosis. *StatPearls*. 2023
15. Kurtoğlu MH, Sivrikoz E. Derin Ven Trombozu: Tanı, Tedavi, Proflaksi. *Journal of Harran University Medical Faculty*. 2008 :34–42.
16. Pigott A, Butler A, Casamian-Sorrosal D. Thromboembolic Event. *BSAVA Congress Proceedings 2022*. 2023

17. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
18. Kushner A, West WP, Suheb MZK, Pillarisetty LS. Virchow Triad. *Radiopaedia.org*. 2024
19. Shah IK, Merfeld JM, Chun J, Tak T. Pathophysiology and Management of Pulmonary Embolism. *Int J Angiol*. 2022 ;31(3):143-149
20. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2000 48(1):23-33.
21. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 ;291(4):H1731-7.
22. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 201;1(3):365-76.
23. Jandík J, Endrys J, Rehulová E, Mráz J, Sedláček J, et al. Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. *Cardiovasc Res*. 1993;27(6):1076-83.
24. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, et al. 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
25. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci*. 2012 ;8(6):957-69.
26. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Res*. 2020;9: F1000 Faculty Rev-44.
27. Robert-Ebadi H, Mostaguir K, Hovens MM, Kare M, Verschuren F, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism: prospective validation of the simplified Geneva score. *J Thromb Haemost*. 2017 ;15(9):1764-1769.
28. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2010;8(5):957-70.
29. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015 ;163(9):701-11.

30. Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *J Am Geriatr Soc.* 2005 ;53(6):1039-45.
31. Kruip MJ, Söhne M, Nijkeuter M, Kwakkel-Van Erp HM, Tick LW et al. Christopher Study Investigators. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med.* 2006;260(5):459-66.
32. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 200;44(5):503-10.
33. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006 ;144(3):165-71.
34. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010 ;8(5):957-70.
35. Roy PM, Penaloza A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A et al. HOME-PE Study Group. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *Eur Heart J.* 2021 ;42(33):3146-3157.
36. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med.* 2003 ;115(3):203-8.
37. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2005 ;25(5):843-8
38. Co I, Eilbert W, Chiganos T. New Electrocardiographic Changes in Patients Diagnosed with Pulmonary Embolism. *J Emerg Med.* 2017 ;52(3):280-285.
39. Zubairi AB, Husain SJ, Irfan M, Fatima K, Zubairi MA et al. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007;19(1):29-31.
40. Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology.* 1997 ;205(2):447-52.
41. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, Bailey RA, Auerbach AD. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med.* 2004 ;116(2):84-90.

42. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 2010 ;1716-22.
43. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA et al. PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-27.
44. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis of Pulmonary Embolism by Pulmonary CT Angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(2):271-7.
45. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, DE Roos A, Dekkers OM et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2009 ;7(9):1491-8.
46. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology.* 200;246(3):941-6.
47. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging.* 2005
48. Perrier A, Bounameaux H, Weg JG, Froehlich JB, Bernard T, Yves P, et al. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998 ;128(3):243–5
49. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):1044-9.
50. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(5):1387-93.
51. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux PY et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 ;46(12):2429-2451.

52. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*. 2000;217(2):447-55.
53. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992 ;85(2):462-8.
54. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.
55. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2002;90(5):507-11.
56. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004 ;140(8):589-602.
57. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar [Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism]. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(12):580-94. Spanish.
58. Stein PD, Gottschalk A. Review of criteria appropriate for a very low probability of pulmonary embolism on ventilation-perfusion lung scans: a position paper. *Radiographics*. 2000;20(1):99-105.
59. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2002;162(7):747-56.
60. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2006 ;166(2):176-80.
61. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003;123(6):1947-52.
62. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003 ;107(20):2545-7.

63. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, Batchelor SA, Struthers AD et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med.* 2005 ;99(10):1286-91.
64. Wang L, Zhang H, Lv P, Li Y, Teng M, Liu Y, Wu D. Structural Insights into Mouse H-FABP. *Life (Basel).* 2022 ;12(9):1445.
65. Dellas C, Lobo JL, Rivas A, Ballaz A, Portillo AK, Nieto R, Del Rey JM, Zamorano JL, Lankeit M, Jiménez D. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol.* 2018 ;265:223-228.
66. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert et al. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):996-1003.
67. Lankeit M, Friesen D, Schäfer K, Hasenfuß G, Konstantinides S et al. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol.* 2013 ;102(1):73-80.
68. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2007 ;28(2):224-9.
69. Ruan LB, He L, Zhao S, Zhu P, Li WY. Prognostic value of plasma heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Chest.* 2014 ;146(6):1462-1467.
70. Bruins Slot MH, Rutten FH, van der Heijden GJ, Doevendans PA, Mast EG et al. Diagnostic value of a heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) bedside test in suspected acute coronary syndrome in primary care. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1485-9.
71. Liu M, Yuan X, Qiu X, Shan X, Lin D, Zhu L. Prognostic role of heart-type fatty acid binding protein in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2015 ;135(1):20-5.
72. Bova C, Vigna E, Gentile M, Pignataro FS. Comparison of two scores in predicting pulmonary embolism-related adverse events in intermediate-high-risk patients: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2022 :1543-1546.
73. Zuin M, Bilato C, Bongarzone A, Zonzin P, Casazza F, Roncon L. Prognostic impact of the e-TAPSE ratio in intermediate-high risk pulmonary embolism patients. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2024;40(3):467-476.
74. Bova C, Vigna E, Gentile M, Pignataro FS. Performance of the Bova score in predicting short-term all-cause mortality in patients with pulmonary embolism and normal blood pressure. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2022;213:43-46.

75. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2011;9(10):2115-7
76. Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res.* 2012 ;13(1):111.
77. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008 ;100(5):943-8.
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 :346-9.
79. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1165-71.
80. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med.* 2012 ;125(5):465-70.
81. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J.* 1997 ;134(3):479-87.
82. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M et al. ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2245-51.
83. Ma G, Wang D, He Y, Zhang R, Zhou Y, Ying K. Pulmonary embolism as the initial manifestation of right atrial myxoma: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2019 ;98(51):e18386.
84. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 2014 ;63(1):16-24.
85. Ribeiro A, Juhlin-Dannfelt A, Brodin LA, Holmgren A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. *Am Heart J.* 1998 ;135(5 Pt 1):868-74.
86. Nazerian P, Vanni S, Volpicelli G, Gigli C, Zanobetti M et al. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest.* 2014 ;145(5):950-957.

87. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):401S-428S.
88. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 ;133(6 Suppl):454S-545S.
89. Hepburn-Brown M, Darvall J, Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management. *Intern Med J*. 2019;49(1):15-27.
90. Chodakowski JD, Courtney DM. Pulmonary embolism critical care update: prognosis, treatment, and research gaps. *Curr Opin Crit Care*. 2018 ;24(6):540-546.
91. Xu X, Yuan J, Pan X, Du G, Zhang J. The Diagnostic Value of Bedside Echocardiography and Lower Extremity Blood Vessels in Acute Pulmonary Embolism. *Stem Cells Int*. 2022 ;2022:5012613
92. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med*. 1993 ;119(2):104–9.
93. Jacques LB. Heparin: an old drug with a new paradigm. *Science*. 1979 ;206(4418):528-33.
94. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1094-6.
95. Anderson JA, Saenko EL. Heparin resistance. *Br J Anaesth*. 2002 ;88(4):467-9.
96. Barclay CA, Vonderhaar KJ, Clark EA. The development of evidence-based care recommendations to improve the safe use of anticoagulants in children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012 :155-8.
97. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1986 ;315(18):1109-14.
98. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2004 ;140(3):175-83.
99. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M et al. Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003 ;349(18):1695-702.
100. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med*. 2010 ;31(4):707-18.

101. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. Epub 2016 Jan 7. Erratum in: *Chest*. 2016 ;150(4):988.
102. Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, Bartholomew JR. An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(12):724-30.
103. Reig-Garcia G, Camara-Liebana D, Jiménez-Quñones R, Vilanó-Vives J, Figa-Vaello J et al. Control of Therapeutic Levels of Anticoagulation and Associated Factors: A Prospective Cohort Study. *J Prim Care Community Health*. 2022 ;13:21501319221129935.
104. Perlstein TS, Goldhaber SZ, Nelson K, Joshi V, Morgan TV et al. The Creating an Optimal Warfarin Nomogram (CROWN) Study. *Thromb Haemost*. 2012;107(1):59-68.
105. Spyropoulos AC. Investigational treatments of venous thromboembolism. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(4):431-40.
106. Nunnelee JD. Review of an article: oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. The EINSTEIN Investigators et al. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2499-2510. *J Vasc Nurs*. 2011;29(2):89.
107. EINSTEIN-PE Investigators; Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.
108. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003 ;58(6):470-83.
109. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med*. 2003;24(1):73-91.
110. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997 ;80(2):184-8.
111. Emmerich J, Meyer G, Decousus H, Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2006;96(3):251-7.
112. Konstantinides SV, Vicaute E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2017 ;69(12):1536-1544.

113. Meneveau N, S ronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006 ;129(4):1043-50.
114. Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, Liu FF, Yang YH, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014 ;133(3):357-63.
115. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG et al. TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010 ;125(3):e82-6.
116. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003 ;108(2):135-42.
117. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, Mestres CA, Smith JA et al. Acute pulmonary embolectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 ;43(6):1087-95.
118. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ, Brown KA, Gass AL et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*. 2012 ;94(1):104-8.
119. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 ;129(5):1018-23.
120. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tev earai H et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy--should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 ;43(1):90-4; discussion 94.
121. Rajasekhar A, Streiff MB. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: a clinical review. *Blood Rev*. 2013;27(5):225-41.
122. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters. Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med*. 1992 ;152(10):1985-94.
123. Barbour LA; ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Thromboembolism in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001 ;75(2):203-12.
124. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):627S-644S.

125. Galambosi PJ, Ulander VM, Kaaja RJ. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res.* 2014 ;134(2):240-5.
126. Virkus RA, Løkkegaard E, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J, Nielsen AK et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One.* 2014;9(5):e96495.
127. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, Treadway S, Phillippe HM. Pregnancy-Related Venous Thromboembolism. *J Pharm Pract.* 2014;27(3):243-52
128. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008;359(19):2025-33.

