T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI

# PULMONER EMBOLİDE HASTALIK AĞIRLIĞINI BELİRLEMEDE HIGH SENSITIVE TROPONİN I DUYARLILIĞI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Serpil KUŞ

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI

# PULMONER EMBOLİDE HASTALIK AĞIRLIĞINI BELİRLEMEDE HIGH SENSITIVE TROPONİN I DUYARLILIĞI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serpil Kuş

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ

Ankara 2021

# ÖNSÖZ

*Göğüs Hastalıkları asistanlık eğitimim boyunca hekimlik ve araştırma konusunda bilgi ve tecrübelerini her daim benimle paylaşan ve bana önderlik eden sayın hocalarım Prof.Dr. Ayşegül Karalezli ve Prof. Dr. Hatice Canan Hasanoğlu'na; tez konumun belirlenmesi, çalışmanın yürütülmesi, ortaya çıkan sorunların aşılmasında yardımını ve bilimsel katkılarını esirgemeyen, azmi ve çalışkanlığı ile örnek aldığım tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Ayşegül Karalezli'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Her zaman bizi gözeten ve eğitim dönemimin yanı sıra tez dönemimde de desteğini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Hatice Canan Hasanoğlu hocama minnetimi ifade etmek isterim. Beni her zaman destekleyen ve yol gösteren değerli büyüklerim Doç.Dr. Emine Argüder ve Dr. Hülya Ergüden'e teşekkür ederim. Bu klinikteki eğitim sürecim boyunca yanımda olan ve bilgilerini benimle paylaşan başta Doç.Dr. Hatice Kılıç olmak üzere tüm hocalarım ve uzmanlarımıza teşekkür ediyorum.*

*Bunun yanında uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım sevgi dolu, her anlarında yardımlarını hissettiğim tüm hekim arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim. Göğüs Hastalıkları Servisinde çalışan tüm hemşire ve yardımcı diğer çalışanlarımıza teşekkür ederim.*

*Benim her daim yanımda olup desteğini eksik etmeyen dostum, meslektaşım Dr.Hatice Mert'e yardımlarından dolayı teşekkür ederim.*

*Son olarak büyük fedakârlıklar ile beni bugünlere getiren, hep benimle olan canım annem, canım babam ve biricik kardeşime gönülden minnet duygularımı ifade etmek isterim.*

*Dr.Serpil KUŞ*

# İÇİNDEKİLER

**ÖNSÖZ** ... 2
**İÇİNDEKİLER** ... 3
**ÖZET** ... 5
**ABSTRACT** ... 7
**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ** ... 9
**ŞEKİLLER DİZİNİ** ... 12
**TABLOLAR DİZİNİ** ... 13
**1. GİRİŞ VE AMAÇ** ... 14
**2. GENEL BİLGİLER** ... 16
PULMONER TROMBOEMBOLİ (PE) ... 16
2.1.Tanım ... 16
2.2.Epidemiyoloji ... 16
2.3.Risk Faktörleri ... 17
2.4.Fizyopatoloji ... 20
2.5. Semptom ve Bulgular ... 22
2.5.1.Semptomlar ... 22
2.5.2.Bulgular ... 24
2.6.Tanı ve Kullanılan Laboratuvar Gereçleri ... 25
2.6.1.Akciğer Grafisi ... 26
2.6.2.Elektrokardiyogram (EKG) ... 27
2.6.3.Transtorasik Ekokardiyografi ... 27
2.6.4.Bilgisayarlı Tomografi (multislice/spiral) Pulmoner Anjiografi ... 28
2.6.5.Manyetik Rezonans Anjiografi ... 30
2.6.6.Akciğer Sintigrafisi ... 31
2.6.7.Alt Ekstremite Kompresyon Ultrasonografi ... 32
2.6.8.Arter Kan Gazı ... 33
2.6.9.D-Dimer ... 33
2.6.10.Troponinler ... 34
*2.6.10.1.High Sensitif Troponın I ve Troponin I* ... 35

2.6.11.Kreatin kinaz (CK) ve CK-MB ..... 36
2.6.12.Transaminazlar ..... 37
2.6.13.Natriüretik Peptidler ..... 37
2.6.14.Laktat Dehidrogenaz (LDH) ..... 38
2.7.Klinik Olasılık Skorlamaları ..... 38
2.8.Tedavi öncesi risk skorlaması / değerlendirilmesi ..... 39
2.9.Tedavi ..... 44
**3. GEREÇ ve YÖNTEM** ..... 47
**4. BULGULAR** ..... 49
**5. TARTIŞMA** ..... 56
**6. KISITLAMALAR** ..... 63
**KAYNAKÇA** ..... 65

# ÖZET


## Pulmoner Embolide Hastalık Ağırlığını Belirlemede High Sensitive Troponin I Duyarlılığı

Pulmoner emboli (PE) pulmoner arterlerin aniden kan akımının embolizan materyal ile tıkanması sonucu gelişen acil bir klinik tablodur. Bu tıkanıklık pıhtı ile olursa tromboemboli denmektedir. Tromboembolik olaylar dünyada kardiyovasküler sendromlar arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Hızlı tanı ve uygun tedavi ile tamamen geri dönüşü olabilen bir hastalıktır. En sık uyluk derin venlerinde oluşan trombüs materyalinden kopan parçanın venöz dolaşım ile pulmoner arterlere ulaşması sonucu gelişir. Bu tablo asemptomatik olabileceği gibi şok ve ani ölümle de sonuçlanabilir. Ortaya çıkan klinik tablo hastanın hemodinamik rezervine, trombüs yüküne, ek hastalıklarına bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada hastalığın ağırlığını belirlemede yeni yaygınlaşan high sensitive troponin I 'nın (P) duyarlılığını araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmaya toraks bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile kanıtlanmış PE tanısı almış, yatarak veya ayaktan tedavi alan 92 olgu alındı. Olguların yaş ortalaması 61.9 (yaş aralığı 18-96) olup 50'si (% 54,4) kadın, 42'si (% 45,6) erkekti. Olguların yaş, cinsiyet, vital bulgular, hsTnI, NT-proBNP, D-Dimer, tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal tetkik sonuçları, geliş şikayetleri, özgeçmiş bilgileri ve tedavi sonlanım durumları (ayaktan takip, servis yatışı, konsültasyon üzerinden takip, yoğun bakım yatışı, ölüm) kaydedildi. Hastaların bir aylık dönemdeki mortaliteleri, Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) ve hasta yakınları ile iletişime geçilerek belirlendi. Çalışmanın başlangıcında olgular ESC pulmoner emboli klavuzu mortalite risk belirlenmesi sistemi kullanılarak; düşük, orta düşük, orta yüksek ve yüksek olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Sonrasında gruplar birleştirilerek orta düşük ve düşük risk grubuna düşük, orta yüksek ve yüksek riskli gruba yüksek mortalite riskli grup denildi. Olguların 41'i (%44,5) yüksek riskli grupta (yüksek ve orta-yüksek riskli) iken 51'i (%55,4) düşük riskli (orta-düşük ve düşük riskli) idi. Bu çalışmada akut PE olan hastalarda hsTnI değeri, yüksek mortalite riskli grupta düşük mortalite riskli gruba göre

anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). NT-proBNP ortalaması yüksek risk grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05). Ancak ex olan olgular ve yüksek risk grubu karşılaştırmasında hsTnI'ya benzer yükseklik görülmedi. EKO'da sağ boşluk genişliği ve sPAB açısından yapılan analizde düşük ve yüksek mortalite risk grupları arasında anlamlı farklılık izlendi (p<0,05). Diyabetes Mellitus olgusu yüksek mortalite riskli grupta daha yüksek bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Obezite tanılı olgu düşük risk grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Ex olan olgu grubunun yarısı DM tanısına sahipti. Korelasyon analizinde NT-proBNP ile D-Dimer arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon tespit edilmiştir ($r$ = 0,320, $p$ < 0,05). Ancak hsTnI ile D-Dimer ve hsTnI ile NT-proBNP arasında korelasyon izlenmedi. PESİ ile hsTnI arasında tüm çalışma grubunda korelasyonu yoktu. Ancak düşük risk grubunda PESI ile hsTnI arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon vardı (r= 0,328, p=0,019). Ex olan olgu sayısı ve tüm çalışma grubundaki olgu sayısındaki yetersizlik nedeniyle çalışmada mortalite karşılaştırılamadı. Bu konuda yapılacak daha geniş olgu sayılı, karşılaştırmalı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Pulmoner Emboli, High Sensitive Troponin I, Troponin I

# ABSTRACT

## High Sensitive Troponin I Sensitivity in Determining Disease Severity in Pulmonary Embolism

Pulmonary embolism (PE) is an emergency clinic that develops as a result of sudden occlusion of the pulmonary arteries by embolizing material. It ranks 3rd among cardiovascular syndromes in the world. It is a completely reversible disease with rapid diagnosis and appropriate treatment. It most commonly develops as a result of the rupture of the thrombus material formed in the deep veins of the thigh, reaching the pulmonary arteries through the venous circulation. This clinical condition may be asymptomatic or result in shock and sudden death. And the development of this clinical condition may vary depending on the patient's hemodynamic reserve, thrombus load, and additional diseases. Therefore, in this study, we aimed to investigate the sensitivity of newly widespread hsTnI in determining the severity of the disease.

A total of 92 inpatients or outpatients diagnosed with PE proven by CTPA were included in this study. The mean age of the cases was 61.9 (age range 18-96), and 50 (54.4%) were female and 42 (45.6%) were male. Age, gender, vital signs, hsTnI, NT-proBNP, D-Dimer, complete blood count and routine biochemical test results, admission complaints, background information and treatment outcome (outpatient follow-up, service admission, follow-up through consultation, intensive care admission) of the cases, death) was recorded. Mortality of the patients in one month period was determined by communicating with the Death Notification System and patient relatives. At the beginning of the study, the cases were evaluated using the ESC guideline mortality risk determination system; divided into 4 groups as low, medium low, medium high and high. Afterwards, the groups were combined and the intermediate-low and low-risk groups were called low, the intermediate-high and high-risk groups were called high-mortality risk groups. While 41 (44.5%) of the cases were in the high-risk group (high and medium-high risk), 51 (55.4%) were low risk (medium-low and low risk). In this study, the hsTnI value in patients with acute PE was found to be significantly higher in the high-mortality-risk group than in the low-mortality-risk group. ($p<0.05$). The

mean of NT-proBNP was found to be statistically significantly higher in the high-risk group ($p<0.05$). However, no similar elevation was observed for hsTnI in the comparison of ex cases and high-risk groups. In the analysis performed in terms of right space width and sPAB in ECO, a significant difference was observed between low and high mortality risk groups ($p<0.05$). Diabetes Mellitus cases were found to be higher in the high mortality risk group. This situation was found to be statistically significant ($p<0.05$). The obesity diagnosis was significantly higher in the low-risk group ($p<0.05$). Half of the case group with Ex had a diagnosis of DM. In the correlation analysis, a moderate positive correlation was found between NT-proBNP and D-Dimer ($r = 0.320$, $p < 0.05$). However, no correlation was observed between hsTnI and D-Dimer, and between hsTnI and NT-proBNP. There was no correlation between PESI and hsTnI in the entire study group. However, there was a moderate positive correlation between PESI and hsTnI in the low-risk group ($r= 0.328$, $p=0.019$). Mortality could not be compared in the study due to the number of cases with Ex and the insufficient number of cases in the entire study group. There is a need for comparative prospective studies with larger number of cases to be conducted on this subject.

**Keywords**: Pulmonary Embolism, High Sensitive Troponin I, Troponin I

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKG: Arter kan gazları

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT : Alanin aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

CrCl: Kreatinin klirensi

CRP: C-reaktif protein

cTnT: Kardiyak troponin T

cTnI: Kardiyak troponin I

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DOAK: Doğrudan etkili oral antikoagülan

DVT: Derin ven trombozu

EKG: Elektrokardiyografi

ERS: European Respiratory Society

ESC: European Society of Cardiology

GFR: Glomerül filtrasyon hızı

H-FABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein

HİT: Heparine bağlı trombositopeni

hsTnI: Yüksek duyarlıklı troponin I

INR: International normalized ratio (uluslararası normalleştirilmiş oran)

IV: İntravenöz

KDU: Kompresyon Doppler ultrasonografisi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KT: Kemoterapi

LDH: Laktat dehidrogenaz

MI: Miyokard infarktüsü

MRA: Manyetik rezonans anjiyografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz

NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid

PAB: Pulmoner arter basıncı

PEDK: Pulmoner embolizm dışlama kriterleri

PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi

PH: Pulmoner hipertansiyon

PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

PE: Pulmoner tromboembolizm

PVD: Pulmoner vasküler direnç

Rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

SC: Subkutan

SKB: sistolik kan basıncı

DKB: diastolik kan basıncı

SPECT/BT: Tek foton emisyonunda bilgisayarlı tomografi

sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi

TA: Tansiyon arteriyel

TAPSE: Triküspit halkasal düzlem sistolik eksürsiyonu

TÖE: Transözofageal ekokardiyografi

TT: Trombin zamanı

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vena kava inferiyor

vWF: Von Willebrand Faktör

V/P: Ventilasyon/perfüzyon

VTE: Venöz tromboembolizm

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** Risk değerlendirmesine göre, önerilen tedavi stratejisi ..... 46
**Şekil 2.** Düşük riskli, yüksek riskli ve ex olan olgu grubunda hsTnI ve NT-pro BNP ortalaması ..... 52
**Şekil 3.** Tüm olgular arasında PESİ ve hsTnI korelasyon grafiği..... 54
**Şekil 4.** Yüksek risk grubunda hsTnI ile PESİ arasındaki korelasyon grafiği..... 55
**Şekil 5.** Düşük risk grubunda hsTnI ile PESİ arasındaki korelasyon grafiği..... 56

# TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** VTE için risk faktörleri ..... 19
**Tablo 2.** Pulmoner trombembolizmde semptom ve klinik bulgular ..... 23
**Tablo 3.** Akut PE Ayırıcı Tanısında Düşünülecek Hastalıklar ..... 25
**Tablo 4.** Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PEDK) ..... 26
**Tablo 5.** Pulmoner Embolide görülebilecek akciğer grafi bulguları ..... 26
**Tablo 6.** Troponin yüksekliğine sebep olan klinik durumlar ..... 35
**Tablo 7.** Wells skorlaması ..... 38
**Tablo 8.** Hemodinamik İnstabilite Tanımlaması ..... 39
**Tablo 9.** Stabil pulmoner tromboembolizm olgularında kullanılan prognostik faktörler ..... 41
**Tablo 10.** PESİ ve SPESİ ..... 42
**Tablo 11.** Akut PE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama ..... 44
**Tablo 12.** Düşük ve Yüksek risk gruplarında ek hastalık bilgilerinin karşılaştırılması ..... 50
**Tablo 13.** Vakaların Yüksek ve Düşük Mortalite Risk Gruplarına Göre Karşılaştırılması ..... 51
**Tablo 14.** PE Anatomik Segmenter Dağılımı ..... 52
**Tablo 15.** PESİ skoru ve hsTnI seviyesi arasındaki ilişki ..... 53

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE) acil kliniklerinde sık karşılaşılan ve mortalitesi yüksek bir tıbbi durumdur. Ölüm nedenleri arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra üçüncü sıradadır (1). ABD'de yılda 23/100.000 kişinin etkilendiği gösterilmiştir. Meme kanseri ve HİV ile ilişkili ölümlerin dört-beş kat fazlası PE ile olmaktadır. Ayaktan hastalarda olduğu kadar hastanede yatan hastalarda da mortalite oranı %12 gibi yüksek orandadır (2). PE'nin kaynağı büyük oranda bacak derin venlerinde gelişen trombüslerdir. Virchow triadının komponentleri olan damar bütünlüğünün bozulması, koagülabilitede artış ve staz; günümüzde de derin ven trombozunun patogenezinde önemini korumaktadır. Hasara uğramış bölgede, doku faktörünün açığa çıkması sonucu pıhtı oluşmaya başlar. Vücudun doğal antikoagülan ve fibrinolitik mekanizmaları da bu pıhtıyı eritmek için faaliyete geçer. Pıhtı küçük ise kendiliğinden eriyebilir. Ancak büyük pıhtılar pulmoner arterlerde ani basınç yükselmesine, buna bağlı olarak dolaşım kollapsı ve ani ölümlere yol açabilir. Pulmoner arterde meydan gelen tıkanıklık vazoaktif bazı mediatörlerin de açığa çıkmasını sağlayarak sağ ventrikül ard yükünde artma ve pulmoner arter basıncında ani yükselmeye neden olur. Altta yatan bir kardiyopulmoner hastalık varsa, bu durum sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesi için önemli bir faktördür. Sağ ventrikül, sol ventriküle kıyasla daha ince duvarlıdır. O nedenle oluşan ani yük karşısında sağ ventrikül daha kolay dilate olur. Sağ ventriküldeki bu dilatasyon sol ventrikülün dolumunda ve kardiyak outputta azalmaya yol açar, buna bağlı olarak koroner perfüzyon azalır ve dolaşımsal kollaps ve şok

meydana gelir (3). Klinik bulgular nonspesifiktir. En sık görülen yakınma göğüs ağrısıdır. Ani başlayan plöretik tipte göğüs ağrısı daha distal pulmoner arter (PA) embolilerinde görülürken, santral PA embolileri göğüs ön yüzünde baskı ve ağrı yapar; bu durumda akut koroner sendromla ve aort disseksiyonu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Nefes darlığı ikinci sık görülen yakınmadır. Daha önce kardiyopulmoner hastalığı olanlarda zaten var olan nefes darlığında ani artış ve yanı sıra oksijenasyonda bozulma PE tanısını akla getirmelidir. Büyük embolilerde ciddi nefes darlığı ile birlikte ölüm korkusu da olabilir. AKG incelemesinde hipokapni, respiratuar alkaloz, hipoksi olabilir. Ancak olguların %40'ında AKG normal olabilir (4). Akciğer grafisi diğer durumlardan ayırmak için gerekir. Elektrokardiyografik olarak sağ ventrikül yüklenme bulguları, V1-V4'te T dalga inversiyonu, S1Q3T3 paterni ve sinüsal taşikardi görülebilir (5).

PE tanısında pulmoner arter BT Anjiografi artık altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Dolum defektlerinin gösterilmesi veya damarda daralma gibi bulgular, trombüsü direk veya dolaylı yoldan gösterebilir (3).

Kardiyak belirteçlerden özellikle troponin I veya T yüksekliği, sağ ventrikül miyokard mikroinfarktüsünü gösterir. Troponin yüksekliği olan PE olgularında kısa dönemde ölümlerin beş kat fazla olduğu bulunmuştur (6). Yüksek duyarlı (hs) Troponin T testinin negatif prediktif değerinin daha iyi olduğu ve %98 duyarlılıkla PE'yi dışlayabildiği gösterilmiştir (7).

Klinik değerlendirme ile hastaların yüksek riskli olup olmadığına karar verilebilmektedir. Ancak yüksek riskli olmayan grup ise orta ve düşük riskli PE olarak sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya miyokardiyal hasar (troponin I/T serum konsantrasyonları ile belirlenir) varlığına göre ayrılabilir (8). Çok sayıda çalışmada, yüksek kardiyak troponin düzeylerinin akut PE ile başvuran hastalarda erken dönem olumsuz sonuç riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Yüksek duyarlılıkta troponin T testi kullanan çalışmalar, akut PE'li stabil hastalarda 30 günlük mortalite riski veya majör komplikasyonlar açısından % 100 duyarlılık ve negatif prediktif değer göstermiştir (10). Bununla birlikte, klinisyen için troponin tahlillerinin heterojenliği analitik ve yorumlayıcı zorluklarla sonuçlanmaya devam etmektedir (11).

Bu çalışmada günümüzde kullanımı artan hsTn**I** nın PE tanısı ile takip edilen olgularda hastalığın ağırlığının belirleyiciliği ve erken dönem mortalite üzerine etkisinin araştırılması planlandı.

# 2. GENEL BİLGİLER

PULMONER TROMBOEMBOLİ (PE)

## 2.1.Tanım

Tanım olarak venöz tromboembolizm (VTE), derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) hastalıklarını kapsar (12,13). PE; miyokard infarktüsü ve iskemik inme ile beraber en önemli üç kardiyovasküler sendrom arasındadır. Akut pulmoner emboli (PE) venöz tromboembolinin en ciddi ve erken komplikasyonu olup pulmoner arter ve dallarının trombüs, tümör, yağ veya hava ile kısmi veya tam olarak tıkanması sonucu gelişen ve ölümcül seyredebilen acil bir klinik tablodur (14, 15). Daha da önemlisi bu önlenebilir bir hastalıktır. Trombüs embolizasyonu sebebiyle tıkanan pulmoner arter (PA) yatağın büyüklüğüne, trombüsün oluşum hızına ve hastanın bazal karakteristik özelliklerine göre hastalığın klinik bulguları ve tedavi yaklaşımı farklılık göstermektedir.

## 2.2.Epidemiyoloji

Venöz tromboembolizmin (VTE) 2019 yılında yayılanan Europan Socıety of Cadiology (ESC) klavuzuna göre epidemiyolojik açıdan yıllık ortalama insidansı PE için 39115/100000, DVT için ise 53162/100000 olarak açıklanmıştır. VTE görülme sıklığı 40'lı yaşlardan sonra her dekatta 2 misli artarak 80'li yaşlarda 8-10 kata ulaşır (1,16). Bununla birlikte, günümüzde teknolojinin ilerlemesi ve buna bağlı olarak tanı yöntemlerinin iyileşmesiyle beraber PE'nin aşırı teşhisine yönelik bir eğilim de vardır. Bu da paydayı artırarak ölüm oranlarını göreceli olarak daha düşük göstermektedir (17).

Erkek/kadın oranı yaklaşık 1,2 olarak bildirilmiştir. Ancak gebelik ve oral kontraseptif kullanımı gibi kadınlara özel risk faktörleri dışında, iki cinsiyet için VTE görülme oranı, nüks ve mortalite benzerdir (18, 19, 20).

Hastanede gerçekleşen ölümlerden %10 oranında PE'nin sorumlu olduğu bilinmektedir (21[PDAK1]).

Venöz tromboembolizm özellikle kış aylarında daha sık görülmektedir. VTE olgularının ailelerinde de VTE insidansı yükselir ve kardeşlerinde risk yaklaşık 3 kat artmıştır (22). Tedavi edilmemiş olgularda PE'ye bağlı mortalite yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilen

olgularda mortalite %2-8'e kadar düşer (23,24). PE' ye bağlı ikincil ölüm genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğrusal orantılı olarak artar (25).

VTE olgularının tedaviye rağmen %5-23'ünde nüks gelişebilir (26). Nüksün en yüksek olduğu dönem, PE tedavisinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır (27). İdiyopatik olgularda, kanser ve kalıtsal trombofilisi bulunan hastalarda nüks oranları daha yüksektir (21,28). [PDAK2]PE tedavisi tamamlandıktan sonra D-Dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur (29).

VTE'in mortalitesi tedavi yaklaşımı ve reperfüzyon tedavilerinin kullanımının yaygınlaşması sonucu yıllar içerisinde azalmıştır (30). David Jimenez tarafından 2016'da yapılan geniş bir kayıt çalışmasında; PE'ye bağlı 30 günlük mortalite %1,8, 7 günlük mortalite ise %1,1 olarak bulunmuştur (31).

Özellikle yeterli süre ve uygun dozda tedavi almayan olgularda risk yüksektir. Başka nedenlerle hiç antikoagülan tedavi almamış VTE olgularında ise mortalite %53'e kadar çıkmaktadır. Bunun yanında tedavi başlanan ancak 90 günlük tedaviyi tamamlamayan olgularda ise mortalite %3,3'tür (32).

Öte yandan hastalık ağırlığı da mortaliteyi etkilemektedir. Örneğin; düşük riskli PE olgularında PE'ye bağlı mortalite görülmezken, orta riskli olgularda tedaviye rağmen mortalite yedinci günde %0,8, birinci ayında ise %1,3 olmuştur (33, 34). Hemodinamik olarak stabil olmayan olgularda PE'ye bağlı ölüm oranları yedinci günde %6,5, birinci ayında ise %2,8 olmuştur (35). Mortalite başta kanser olmak üzere komorbiditeler ve yaşla da doğrudan ilişkilidir (31).

Venöz tromboembolizm olgularının ailelerinde de VTE insidansı yüksektir; kardeşlerde risk yaklaşık 3 kat daha fazladır (36). Tedavi edilmemiş olgularda PE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer (37).

## 2.3.Risk Faktörleri

VTE için genetik veya kazanılmış, değiştirilebilen veya değiştirilemeyen birçok risk faktörü mevcuttur. Trombüs gelişiminde intravasküler koagülasyona neden olan faktörler; "1. Damar endotel hasarı, 2. Hiperkoagülabilite, 3. Staz" olarak, 1856 yılında Virchow tarafından

tanımlanarak ‘’Virchow Triadı’’ adını almıştır. VTE olgularının %75’inde, bu üç faktörden en az birine sebep olan kazanılmış ve/veya genetik faktörler saptanır (38).

Çalışmalarda en sık bildirilen risk faktörleri; önceden geçirilmiş VTE öyküsü, obezite, aktif kanser, uzun uçuşlar, majör travma, cerrahi, immobilite, yakın tarihte hastane yatışı ve eşlik eden kalp hastalıklarıdır (30,38,40) (tablo 1). Bunların en güçlüleri major travma, cerrahi, alt ekstremite fraktürleri ve eklem protez operasyonları, spinal kord yaralanmalarıdır.

Genel popülasyonda farklı oranlar olmakla beraber VTE gelişimi için en riskli kanserler; akciğer, gastrointestinal, jinekolojik ve beyin kanserleridir. Metastatik kanserlerde risk daha yüksektir. VTE, kanser olgularında mortaliteyi arttırmaktadır (41, 42).

Predispoze faktör bulunmayan doğurganlık çağındaki kadınlarda ise en sık yatkınlık yaratan faktör östrojen içeren oral kontraseptif kullanımıdır. Özellikle hem progesteron hem östrojen içeren preparatlar VTE riskinin 2-6 kat artışı ile ilişkili bulunmuştur (43). Gebelik esnasında meydana gelen VTE, maternal mortalitenin majör bir nedenidir. İn vitro fertilizasyon (IVF) uygulamaları, gebelik ilişkili venöz tromboembolizm riskini artırmaktadır (44). Genel olarak, mutlak VTE riski dünya çapında > 100 milyon östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptif kullanıcısının çoğunda düşük kalmaktadır; ancak şiddetli kalıtsal trombofili dahil VTE risk faktörleri bu riski artırır (35,45).

Enfeksiyon ve hastane yatışları VTE gelişimi için yaygın tetikleyici nedenlerdir (15). Kan transfüzyonları ve eritropoezi stimüle eden ajanlar da artmış VTE riski ile ilişkilidir (46).

Geçirilmiş venöz tromboemboli öyküsü, 3 günden uzun süren yatak istirahati, uzun süreli immobilizasyon VTE için yüksek risk faktörleridir. Yatan hastalar incelendiğinde bu riskin; dahili hastalarda %10-20, genel cerrahi hastalarında %15-40, omurilik cerrahisi sonrası ise %60-80 civarında olduğu tespit edilmiştir (47).

VTE için geçici ve kalıcı risk faktörlerinin sınıflandırılması, nüks riskini değerlendirmek ve sonuç olarak uzun süreli antikoagülasyon hakkında karar vermek için önemlidir.

Ciddi kronik tıbbi durumlar ve santral venöz kateterler PE’nin olası tetikleyicileri olarak kabul edilir. VTE, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, DM gibi yaygın görülen hastalıkların tetiklediği bir hastalık olarak karşımıza çıkabilir (48, 49).

Myokard infarktüsü ve kalp yetmezliği PE riskini artırırken, VTE öyküsü olan olgularda miyokard infarktüsü, iskemik inme veya periferik arteryel tıkanıklık riski artmıştır (37; 50).

*Tablo 1.VTE için risk faktörleri (47)*

| Majör risk faktörleri (risk oranı > 10 kat) |
|---|
| • Alt ekstremitede kırık<br>• Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatmak (son 3 ayda)<br>• Kalça veya diz protezi<br>• Majör travma<br>• Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü<br>• Geçirilmiş VTE Spinal kord hasarı |
| Orta risk faktörleri (risk oranı 2-9 kat) |
| • Artroskopik diz cerrahisi<br>• Otoimmün hastalık<br>• Kan transfüzyonu<br>• Santral venöz kateter İntravenöz kateterler<br>• Kemoterapi<br>• Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetersizliği<br>• Eritropoez uyarıcı ajanlar<br>• Hormon replasman tedavisi<br>• İn vitro fertilizasyon<br>• Oral kontraseptif tedavi<br>• Postpartum tedavi<br>• Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV)<br>• İnflamatuvar bağırsak hastalığı Kanser (metastaz varlığında risk yüksek)<br>• Paralitik inme<br>• Süperfisiyal ven trombozu<br>• Trombofili |
| Zayıf risk faktörleri (risk oranı < 2 kat) |
| • Üç günden fazla yatak istirahati<br>• Diabetes mellitus<br>• Hipertansiyon<br>• Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu)<br>• İleri yaş Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi)<br>• Obezite Gebelik<br>• Variköz venler<br>• Venöz kateterler |

*(HIV: human immün yetmezlik virüsü)*

Venöz tromboembolizme neden olan kalıtsal riskler açısından bakıldığında yapılan çalışmalarda trombofili saptanma oranı %10 ila 50 arasındadır. Hastalarda en sık faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonu saptanmaktadır. Bunları protein C, S ve antitrombin III eksiklikleri takip etmektedir (47). Trombofili saptanan olguların genel özellikleri ilk VTE'yi 40-50 yaş gibi genç yaşta geçirmeleridir. Trombofili tespit edilen erkeklerde daha çok tetiklenmemiş PE gelişirken, kadınlarda östrojen içeren hormon tedavisi kullanımı en sık risk faktörüdür. Bunları, VTE öyküsü ve cerrahi gibi geçici risk faktörleri takip eder (51).

## 2.4.Fizyopatoloji

PE'ye neden olan trombüs oluşumundaki en önemli faktör, venöz stazdır. Pulmoner emboli primer bir hastalık değildir. Venöz dolaşımda ve sağ kalp endotel yüzeyinde oluşan trombozun bir komplikasyonudur(52). Trombüs çoğunlukla alt ekstremitenin proksimal venlerinden (iliyak, femoral ve popliteal) kaynaklıdır ve proksimal DVT'si olan hastaların %50'den fazlasında tanı anında PE mevcuttur (53).

Pulmoner embolinin fizyolojik ve klinik etkileri şu faktörlere bağlıdır;

1. Tıkanan pulmoner arter yatağının genişliği

2. Embolinin akciğerde oluşturduğu sekonder değişiklikler (Lokal olarak nörohumöral maddelerin salınımı, refleks nöral mekanizmanın akciğer ve dolaşıma etkileri)

3. Hastanın PE öncesi kardiyo-pulmoner durumu ve rezervi (55).

Fizyopatolojik olaylar 3 başlık altında incelenebilir.

**Gaz alışverişinde oluşan bozulma**: Akut PE de gaz alış verişindeki bozulmanın sebepleri damar yatağında oluşan mekanik obstrüksiyona bağlı olarak gelişen ventilasyon/perfüzyon (V/P) oranında bozulma, trombüsten salınan mediatörlerin oluşturduğu inflamasyon sonucu gelişen sürfaktan disfonksiyonu ve atelektaziler nedeniyle fonksiyonel intrapulmoner şantların oluşumudur. Bu sebeple hastalarda hipoksemi gelişir(54). Bunların yanı sıra solunum yetmezliğinde hemodinamik instabilitenin de katkısı vardır.

**Kardiyovasküler değişiklikler:** Pulmoner tromboembolizmde pulmoner vasküler direnç (PVD), vasküler yatağın trombüs ile mekanik olarak tıkanmasına ve pulmoner arteriyel sistemin hipoksik vazokonstrüksiyonuna bağlı olarak yükselir. Bu duruma trombüsten salınan

Tromboksan A2 ve serotonin gibi mediyatörlerin aracılığıyla indüklenen vazokonstrüksiyon da katkıda bulunur (55). Etkilenen akciğer alanlarında PVD'de artış ve arteriyel kompliyansta oransal bir azalma izlenir (56). Pulmoner arter yatağının %30-50'sinden fazlasının tıkanmasında pulmoner arter basıncı (PAB) artar (57). Ani şekilde PAB 40 mmHg'nın üstüne çıktığında ince duvarlı sağ ventrikül başlangıç adaptasyon mekanizmaları sınırlı kalır. Pulmoner vasküler yatağın yaklaşık %75'i tıkandığında, sağ ventrikül pulmoner arterlerde kan akımını korumak için 50 mmHg'yı aşan bir sistolik basınç oluşturmalıdır. PVD'deki ani artış sonucu sağ ventrikül dilatasyonu, Frank-Starling mekanizması (basınç ve hacimdeki kısa süreli dalgalanmaları telafi eden, kalbin içindeki ejeksiyon ve doldurma kapasitesinin otonom düzenlemesi) aracılığıyla sağ ventrikül miyokardının kasılma özelliklerini etkileyebilir. Bu basınç artışı nedeniyle sağ ventrikül duvar geriliminde ve miyozit gerilmesinde artış ile ventrikülün kasılma süresi uzarken nörohümoral aktivasyon inotropik ve kronotropik stimülasyona yol açar. Sistemik vazokonstrüksiyon ile birlikte, bu kompanse edici mekanizmalar PAB'ı arttırır, tıkalı pulmoner vasküler yatak içinden akışı iyileştirir ve böylece sistemik kan basıncını geçici olarak stabilize eder. Aksi halde yeterli sistemik basınç oluşturulamazsa hipotansiyon meydana gelir (58).

Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olmayan hastalarda büyük trombüsler genellikle bu mekanizma ile sistemik hipotansiyona neden olurken altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olan kişilerde, var olan vazokonstrüktif yanıt ve/ veya sağ ventrikülün artmış PVD ile mücadele edecek yeterli basıncı oluşturamaması nedeniyle daha küçük emboliler bile sistemik hipotansiyon nedeni olabilmektedir (23,59)

Erken diyastolde sağ ventrikül kontraksiyon zamanının uzaması nedeniyle interventriküler septum sol ventriküle doğru deviye olur (60). Sağ dal bloğunun oluşması ile ventriküllerin senkron olmayan hareketi bu uzama sonucu artabilir.

Sonuç olarak, sağ kalpte gelişen bu hadiselere bağlı sol ventrikül dolumu erken diyastolik dönemde engellenir ve bu durum kardiyak outputta azalma, sistemik hipotansiyon ve hemodinamik instabiliteye katkıda bulunabilir (61).

PE'den sonra sağ ventrikül infarktüsü nadir olarak gelişir ancak gelişmesi halinde oksijen sumundaki azalmanın kardiyomiyositlere zarar vermesi ve kasılma kuvvetini azaltması beklenmektedir. Aşırı yüklenen sağ ventrikülde koroner perfüzyonunun bozulmasına yol açması nedenli bu süreçte sistemik hipotansiyon gelişimi kritik öneme sahiptir. Ağır PE'de ani basınç artışı nedeniyle meydana gelen sağ ventrikül yetmezliği primer ölüm nedeni olarak kabul edilir (58).

**Pulmoner Enfarktüs:** Akciğerler pulmoner dolaşım, bronşiyal dolaşım ve ventilasyon ile oksijenlenmektedir. Küçük trombüsler distal segment veya subsegmental damarlara oturduğunda PE hastalarının yaklaşık %10'unda pulmoner infarktüs oluşabilir (62). Sonuç olarak küçük distal emboliler az miktarda plevral efüzyon, plörit ve hemoptizi ile sonuçlanabilen alveoler hemoraji alanlarına yol açabilir. Altta yatan kardiyo-pulmoner hastalığı olmayan kişilerde infarktüsün gaz değişimi üzerine etkisi genellikle hafifken, altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlarda bronşiyal arter kan akımı ve ventilasyon etkilendiğinden, infarktüs oluşma riski artmaktadır ve bu hastaların yaklaşık %20-30'unda pulmoner infarktüs izlenmektedir (63).

Tüm bu patofizyolojik olaylar göz önüne alındığında, bozulmuş sağ ventrikül dolumundan ve/veya azalmış sağ ventrikül akım hızından kaynaklanan sistemik konjesyon ile hızla ilerleyen bir sendrom olarak tanımlanan akut sağ ventrikül yetmezliği, akut PE'de klinik şiddetin ve sonuçlarının kritik bir belirleyicisidir (64).

## 2.5. Semptom ve Bulgular

Pulmoner emboliye bağlı gelişen klinik semptomlar diğer kardiyovasküler ve solunumsal hastalıklarda da gelişebildiği için hiçbiri PE'ye özgül değildir. Bu nedenle klinik tanısının hızlı bir şekilde konulması mümkün olmayabilir. Tanıya götüren anahtar, klinik şüphedir. Otopsi çalışmalarında izlenen pulmoner emboli vakalarının çoğunda ölüm öncesi pulmoner emboliden şüphelenilmemiş olduğu görülmüştür (65).

### 2.5.1.Semptomlar

PE bağlı semptomlar içinde en sık görüleni nefes darlığıdır. Bunu göğüs ağrısı ve öksürük izler. Nefes darlığı ani olarak gelişebileceği gibi kademeli şekilde artan vasıfta da olabilir.

Göğüs ağrısı ise plöretik vasıflı, toraks duvarında nefes ile ve öksürükle artan vasıftadır. Genellikle distal emboliye bağlı gelişen plevral inflamasyon ve pulmoner enfarkt sonucu oluşan plevral irritasyon nedeniyle oluşur. Göğüs ağrısı bazen miyokard enfarktüsü

ile karışabilecek şekilde göğüs ön duvarında baskı şeklinde de ortaya çıkabilir. Bu durum daha ziyade trombüs yükünün büyük olduğu durumlarda ortaya çıkar.

Hemoptizi genellikle hafif düzeydedir. Küçük distal embolilere bağlı alveolar hemoraji alanlarından gelişir. Plevral effüzyon ve plörit de bu duruma eşlik ettiğinde 'pulmoner enfarkt' olarak adlandırılır. Altta yatan kardiyovasküler hastalığa ait vasküler problemler pulmoner infarktüs gelişimini artırır ve bu vakalarda hemoptizi daha sıktır (66).

PE'ye bağlı senkop azalmış hemodinamik rezervin bir göstergesi olarak düşünülmektedir. Senkop ile başvuru yaşlılarda gençlere nazaran daha sıktır. Buna karşın yaşlılarda yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülmektedir (67). Senkop ile başvuran hastalarda hospitalizasyon esnasında mortalite daha fazladır (68).

Hastalar epileptik nöbet, karın ağrısı, ateş, hırıltılı solunum, bilinç bozukluğu, yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon, yan ağrısı, deliryum gibi atipik semptom ve kliniklerle başvurabilir (69,70).

Pulmoner tromboembolide görülen semptomlar ve klinik bulgular tabloda gösterilmiştir. (tablo 2) (71).

*Tablo 2. Pulmoner trombembolizmde semptom ve klinik bulgular (72)*

| Semptomlar | Klinik Bulgular |
|---|---|
| **Sık Görülenler (>%50)** | • Takipne(>20/dk) |
| • Dispne | • Taşikardi (>100/dk) |
| • Ani başlayan dispne | • Anksiyete |
| • Plöretik göğüs ağrısı | • Ateş |
| **Daha az sıklıkla görülenler (%16-49)** | • Bacakta şişme /hassasiyet |
| • Öksürük | • Göğüs duvarında hassasiyet |
| • Baş dönmesi /presenkop | • Sibilan ronküsler |
| • Senkop | • Sağ ventrikül yetmezliği bulguları (örn: boyun venlerinde distansiyon, sağ ventriküler S3) |
| • Bacakta şişme, ağrı | |
| **Nadir görülenler** | |
| • Yavaş başlangıçlı dispne | |
| • Ortopne | |

- Hemoptizi
- Anjina benzeri göğüs ağrısı
- Palpitasyon
- Wheezing
- Çarpıntı

### 2.5.2.Bulgular

Semptomların yanı sıra PE düşündürecek çeşitli klinik bulgular mevcuttur. PE'si olan hastalarda % 70 oranında DVT saptanırken Proksimal DVT'si bulunan hastaların % 50'sinde PE mevcuttur. DVT'ye ait semptomları; alt ekstremitede ağrı, kramp, şişlik ve morarmadır. Fizik muayene esnasında bacağın tamamında veya tek taraflı baldırda çap artışı, (baldırlar arasında >3 cm çap farkı), gode bırakan ödem ve yüzeyel venlerde genişleme görülebilir. Homan's bulgusu (ayağın pasif dorsiflexiyonu ile baldırda oluşan ağrı) saptanabilir (73) (74).

Santral pulmoner arter tıkanmalarında hipoksemi ve dispne daha belirgindir; dispne periferik embolilere kıyasla daha ağırdır.

Pulmoner arter yatağının %50 ve daha fazlasının embolik materyalle tıkandığı durumlarda hemodinami bozulur. Ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Hipotansiyon sistolik kan basıncının ≤90 mmHg olması veya ≥40 mmHg düşüş olması, 15 dakika sürmesi ve hipotansiyonun aritmi, hipovolemi, sepsis gibi nedenlere bağlı olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu durum ani ölümle sonuçlanabilir. Akut sağ ventrikül yetmezliği geliştiği durumlarda pulmoner ikinci seste sertleşme, S3 duyulması, juguler venöz dolgunluk, sternumun sol kenarı boyunca triküspit kapak yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir. Siyanoz, oligüri, apati, mental konfüzyon, ciddi takipne ve taşikardi tespit edilebilir (75,76). Bu durum hipotansiyonun kaçınılmaz sonucudur.

Olguların %60-70'inde daha küçük trombüsler pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp pulmoner enfarkta neden olurken, bu hastalarda göğüs duvarında hassasiyet görülebilir (77).

2.6.Tanı ve Kullanılan Laboratuvar Gereçleri

PE tanısına ulaşmaya yönelik hiçbir semptom ve bulgu spesifik olmadığı için birincil tanı aracı şüphedir. Ayırıcı tanı yapılmak üzere; EKG, EKO, kardiyak troponinler, NT-proBNP, D-Dimer, hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, alt ekstremite doppler ultrasonografi, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, pulmoner anjiografi istenir. Özellikli vakalarda akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ve MR anjiografiden faydalanılabilir.

Ayırıcı tanıda tablo 3'te yer alan hastalıklar düşünülmelidir:

*Tablo 3: Akut PE Ayırıcı Tanısında Düşünülecek Hastalıklar*

- Musküloskeletal ağrı
- Pnömoni
- Konjestif kalp yetmezliği
- Pnömotoraks
- Perikardit
- Astım
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Miyokard enfarktüsü
- Plörodini
- Kollajen vasküler hastalık sebepli plörit
- Torasik herpes zoster (Shingles)
- Kot kırığı
- Primer veya metastatik intratorasik kanser
- Diyafram altı olaylar (örn: akut kolesistit, dalak enfarktı)
- Hiperventilasyon sendromu

Öncelikle pulmoner emboli için tahmini skorlama sistemlerinden faydalanılarak (Wells ve Modifiye Geneva) risk belirlenmelidir. PE riski yüksek grupta tanıya yönelik testler uygulanırken düşük düzeyde kuşku halinde Pulmoner Emboli Dışlama Kriterlerinin (tablo 5)

kullanılmasının daha faydalı olacağı üzerinde durulmaktadır. PEDK'leri duyarlı (%96-100), ancak özgül (%15-27) değildir (78, 79).

*Tablo 4: Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PEDK)*

- Yaş <50
- Puls oksimetre >%94 (oda havasında)
- Kalp hızı < 100 vuru/dakika
- Önceden venöz tromboemboli geçirmemiş olmak
- Yakın zamanda cerrahi ya da travma geçirmemiş olmak (geçmiş 4 hafta içinde hastane yatışı, entübasyon ya da epidural anestezi)
- Hemoptizi olmaması
- Östrojen kullanımı olmaması
- Tek bacakta şişlik olmaması (diğerine kıyasla >3 cm çap farkı)

2.6.1.Akciğer Grafisi

Pulmoner tromboembolizm tanısına yönelik çekilen akciğer grafisinin amacı diğer dispne veya göğüs ağrısı (pnömotoraks, masif efüzyon, aort diseksiyonu vb.) nedenlerini dışlamaktır. PE'de akciğer grafisi sıklıkla anormaldir, ancak bulgular PE'ye özgü değildir (47,80,81). PE saptanan ve dışlanan hastalarda grafi bulguları arasında fark olmadığı gösterilmiştir (82). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, akciğer grafisinde hiler genişleme saptanmasının ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (83). PE'de görülebilecek akciğer grafi bulguları Tablo 5'te görülmektedir. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PE'li hastaların yaklaşık %20-25'inde akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafisinin normal olması PE tanısını dışlayamaz. Hampton hörgücü (tabanı plevrada üçgen şekilli opasite) ve Westermark işareti (lokal saydamlık artışı/damarlanma azalması) nadir görülür ve görüldüğünde pulmoner emboli şüphesini artıran bulgulardır (84).

*Tablo 5 Pulmoner Embolide görülebilecek akciğer grafi bulguları (85)*

- ✓ Plevra sıvısı
- ✓ Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
- ✓ Diyafragma yükselmesi
- ✓ Pulmoner arter genişlemesi
- ✓ Ani damar kesilmesi

- ✓ Çizgisel (subsegmental) atelektazi
- ✓ Sağ ventriküler belirginleşmesi
- ✓ Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermark işareti)

### 2.6.2.Elektrokardiyogram (EKG)

EKG bulguları PE' ye spesifik değildir. Ayırıcı tanıda özellikle miyokadit, perikardit ve miyokard infarktüsü hakkında bilgi verir. En sık saptanan bulgular (%70); taşikardi, nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklikleridir (62,86). Nonmasif PE ile başvuran hastaların EKG bulguları genellikle normaldir. Hafif olgularda tek anormallik, hastaların %40'ında bulunan sinüs taşikardisi olabilir. Submasif ve masif PE hastalarında akut sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) ve sağ ventikül iskemisine ilişkin EKG bulguları sıktır. Sağ ventrikül yüklenme göstergesi olan EKG değişiklikleri (V1-V4'te T dalgalarının negatifleşmesi, V1'de QR paterni, S1Q3T3 paterni ve inkomplet veya tam sağ dal bloğu) genellikle ağır PE olgularında bulunur. Atriyal aritmiler, bradikardi (< 50 atım/dk) veya taşikardi (> 100 atım/dk), yeni gelişen sağ dal bloğu, inferiyorda patolojik Q dalgası (II, III ve aVF'de), S1 Q3 T3 paterni (McGin - White işareti), anteriorda ST segment değişikliği ve T dalga negatifliği kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (87).

### 2.6.3.Transtorasik Ekokardiyografi

Transtorasik Ekokardiyografi (EKO) PE hastalarında hem tanıyı doğrulamak hem de benzer klinikleri oluşturacak alternatif tanılardan (miyokardit, miyokard rüptürü, aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok) ayırmak için kulanılır. Hızlı ve kolay kullanımı olduğu için klinisyenler tarafından sık kullanılır. Ekokardiyografinin, hemodinamik olarak stabil PE şüpheli hastalarda rutin yapılması zorunlu değildir, ancak akut dispnenin ayırıcı tanısında yararlı olabilir (88). Özellikle BT anjiografi çekilemeyen şok kliniğindeki hastalarda yapılacak ilk incelemedir.

Sağ ventrikülün kendine özgü yapısı düşünüldüğünde sağ ventrikül boyutu veya fonksiyonu hakkında hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan bir ekokardiyografik parametre yoktur. Bu nedenle PE tanısında ekokardiyografik kriterler çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bildirilen %40-50 negatif prediktif değeri nedeniyle, normal bir EKO sonucu PE'yi dışlayamaz (88; 89). Diğer yönü ise eşlik eden bir solunum yolu veya kardiyovasküler

hastalığa bağlı sağ ventrikül aşırı yük veya fonksiyon bozukluğu belirtileri akut PE yokluğunda da bulunabilir (89). PE olan hastalarda sağ ventrikül dilatasyonu > %25 olguda saptanır (90). Pulmoner ejeksiyon akselerasyon zamanının 60 ms olması ile zirve sistolik triküspit kapak gradyanının < 60 mmHg olmasının kombinasyonu ("60/60" belirtisi) veya sağ ventrikül serbest duvar kontraktilitesinin sağ ventrikül apeksine kıyasla baskılanmış olması (McConnell işareti) PE için daha spesifik bulgular olarak değerlendirilmektedir (91). Ancak, bu bulgular PE hastalarının sadece %12-20'sinde mevcuttur (90). Triküspit halkasal düzlem sistolik eksürsiyonu (TAPSE) azalması PE hastalarında bulunabilir (92,93).

Ekokardiyografide diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının ≥ 0,9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (94). Barrios ve arkadaşları tarafınca yapılan çalışmada 12441 olgunun 325'inde (%2,6) sağ ventrikülde serbest trombüs izlenmiştir ve aynı ekip tarafından diğer bir çalışmada sağ ventrikülde trombüs olan olgularda mortalitenin 3 kat daha fazla olduğu izlenmiştir (95). Ekokardiyografi yapan kişinin bu konuda tecrübeli olmaması durumunda ve eşlik eden kardiyopulmoner hastalıklar varlığında yöntemin duyarlılığı azalmaktadır. EKO'da sağ ventrikül işlev bozukluğu belirtileri bulunmazken, kompresyon USG ile alt ekstremite venöz sistem normal ise hemodinamik bozukluk olarak PE pratikte yüksek oranda dışlanır (%96). Submasif PE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı erken mortalite riskini göstermektedir. Bu nedenle bu olgularda EKO bakılması önemlidir. Bu bulgular varlığında hastaların bir kısmına yüksek risk nedeniyle reperfüzon tedavisi kararı verilebilmektedir (96; 97). Seçilmemiş PE olgularının <%4'ünde TTE veya BTPA ile mobil sağ kalp trombüsü tespit edilmiştir (98; 99). Sağ kalp ve sol ana pulmoner arter proksimalindeki trombüsleri görmekte transözafagial EKO transtorasik EKO'ya üstündür (100,101). Akut PE şüphesi olan bazı hastalarda ekokardiyografide sağ ventrikül duvar kalınlığı veya triküspit yetmezliğinin jet akım hızının> 3,8 m/s veya bir triküspit kapak tepe sistolik gradyanı > 60 mmHg olduğu durumlarda, kronik tromboembolik (veya diğer) pulmoner hipertansiyon ayırıcı tanıya dâhil edilmelidir (102).

### 2.6.4.Bilgisayarlı Tomografi (multislice/spiral) Pulmoner Anjiografi

Spiral BT sürekli tüp ve masa hareketi ile spiral olarak tarama; multidedektör BT çoklu sıradaki dedektörler ile tek tüp dönüşünde ardışık birden çok kesit alınması esasına

dayanır. Günümüzde kullanılan cihazlarda bu farklı teknolojiler birarada kullanılmakta olup, tüm multidedektör BT cihazlarında spiral tarama modu bulunmaktadır.

Spiral bilgisayarlı tomografi 1992'den beri pulmoner emboli tanısında kullanılmaktadır (103). İntravenöz iyotlu kontrast madde verilerek yapılan işlemde ana pulmoner arter ve dalları en distale kadar görüntülenerek trombotik yapıyı izlemek amaçlanır. PE 'nin dışında akciğer parankimi, mediastinal ve plevral patolojiler ve kardiyak patolojileri tespit etmeye olanak sağlar (104).

PE tanısına yönelik öncelikle klinik olasılık skorlaması kullanılır. Düşük klinik olasılıklı durumlarda D-Dimer istenirken, yüksek klinik olasılıklı hastalarda D-Dimer testi istemeden doğrudan çok detektörlü bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) veya akciğer sintigrafisi kullanılmalıdır. BTPA ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BTPA'nın daha yüksek duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (105; 106). Kontrastlı BTPA'nın pulmoner arter dallarındaki trombüsler subsegmenter düzeye kadar görüntülenirken, mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de göstermesi sintigrafiye göre önemli bir avantajdır (107,108). PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) II çalışmasında BTPA'nın (çoğunlukla dört detektörlü) PE tanısındaki duyarlılığı %83 (yüksek klinik olasılıkta %90), özgüllüğü %97'dir. Segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BTPA'nın subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar (107,109,110). Çok detektörlü spiral BTPA ile yapılan 2020 hastayı içeren bir meta-analizde trombüs saptanmayan hastalarda üç ay sonunda venöz tromboembolizm (VTE) sıklığı %1,2; fatal PE sıklığı ise %0,6 olarak bulunmuştur (110). Düşük veya orta klinik olasılıklı PE olgularında BTPA'nın negatif olması PE'yi dışlamak için yeterlidir. Bu hastalarda BTPA'nın negatif prediktif değeri yüksektir; sırasıyla %96 ve %89 (108). Bu durumda ileri test yapılması önerilmez (47). Ancak yüksek klinik olasılık varlığında BTPA'nın negatif prediktif değeri %60'tır. Klinik olasılık arttıkça BTPA'nın pozitif prediktif değeri de artar (108). Yüksek klinik olasılığı olan olgularda BTPA negatif ise, PE ek testler ile (akciğer sintigrafisi, alt ekstremite Doppler incelemesi, gerekirse pulmoner anjiyografi) araştırılmalıdır (47). Toraks BTPA çekiminde ortalama 10 mSv radyasyona maruz kalınmaktadır. Bu nedenle <30 yaş kadınlarda ve gebelerde tekrarlayan çekimlerden kaçınılmalıdır. Kreatinin klirensi <30 mL/dakika olan böbrek yetmezliği olan hastalarda BTPA tercih edilmemelidir. Kreatinin klirensi <50 mL/dakika olan hastalarda

BTPA çekilmeden önce ve işlemden sonra altı saat boyunca serum fizyolojik ile hidrasyon yapılması kontrast ilişkili nefropati sıklığını azaltmaktadır (111).

Akut PE'li hastalarda advers klinik olayları veya erken ölümü tahmin etmek için kullanılan çeşitli BTPA belirtilerinin prognostik değeri bazı çalışmalar ile değerlendirilmektedir. Normal fizyolojide erken diastol fazında ventriküller kan ile dolduğunda, ventrikül duvarları tüm yönlere doğru genişleyerek bu volüm artışını kompanze ederler. Her yöne genişleme olduğundan septumda minimal sağa deviasyon olur veya deviasyon görülmez. Ancak PE li olgularda bu deviasyon tersi yönde gerçekleşir (paradoksal hareket). D septum, kalbin diastol fazında erken dolum aşamasında interventriküler septumun paradoksal olarak sola doğru deviye olmasıdır ve uzun zamandan beri konstriktif perikardit ve kardiyak tamponad bulgusu olarak kabul edilmektedir (112). Yapılan çalışmalar özellikle masif PE'de de D septumun önemli bir bulgu olduğunu göstermiştir (113). BTPA'da yer alan ve PE risk değerlenmesinde EKO'ya eşdeğer olarak kullanımı önerilen bulgular mevcuttur. Bu bulgular interventriküler septumun sol ventriküle doğru düzleşmesi veya yer değiştirmesi, kontrast maddenin vena cava inferior içine reflüsü (altta yatan başka sebeplere bağlı da olabilir), kalbin dört odacıklı aksiyal görünümlerinde sağ ventrikülün (RV), sol ventrikül (LV) çapına oranıdır (4 odacık görüntüsünün elde edildiği transvers kesitte kalbin uzun ekseni dik olacak şekilde interventriküler septum ve serbest duvarın iç yüzleri arasında tek kesitte ölçüm). Retrospektif analizlerde BTPA'deki sağ ventrikül disfonksiyon bulguları ekokardiyografik bulgularla korelasyon göstermektedir (114). Bunun yanında vena cava süperior ve azygos veninde çap artışı, pulmoner arter çapının aorta oranı da sağ kalp basıncı hakkında bilgi verir. Quiroz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yeniden yapılandırılmış dört odalı görünümlerdeki çap ölçümlerinin advers klinik olaylar için önemli bir tahmin edici olduğu, aksiyal düzlemlerdeki çap oranı ölçümlerinin ise öneminin olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, Schoepf ve arkadaşları ise akut PE'li hastalarda sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranının (RV/LV oranı) 0,9 değerinin üzerinde olmasının erken ölüm tahmininde kullanılabileceğini göstermiştir (115,116). Collomb ve arkadaşları bir aylık mortalite öngörüsünde RV/LV nin oldukça değerli olduğunu öne sürmüşlerdir (114). Ventriküllerin karmaşık anatomisi nedeniyle, ventrikül çaplarının tek boyutlu ölçümlerinin gerçek ventrikül hacimlerini doğru tahmin etmekte yetersiz olabileceği düşünülerek Lu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; standart BTPA tetkiklerinde hacimsel ölçümlerin tek boyutlu ölçümlerden daha doğru sonuç verdiği bulundu (117).

### 2.6.5.Manyetik Rezonans Anjiografi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), gadolinyum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edip pulmoner arterler içindeki trombüsü doğrudan görüntüleyebilir. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır. MRA ile ilgili çalışmalar ümit verici olsa da düşük duyarlılık, yüksek oranda net olmayan görüntüler ve pek çok merkezde ulaşılamıyor olması gibi nedenlerle henüz klinik pratikte kullanımı mümkün görülmemektedir (47,118,119,120). DVT için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasına karşılık, PIOPED III çalışmasında 371 olgudan 92 tanesi yorumlanamaz olarak değerlendirilmiş, hastaların %67'sinde subsegmenter dallara kötü kontrast ulaştığı izlenmiş ve hastaların %36'sında hareket artefaktı olmuştur ve MRA'nın %25 oranında teknik olarak yetersiz olduğu saptanmıştır. Yorumlanabilen hastalar değerlendirildiğinde manyetik rezonans anjiografi PE tanısında sensitivite %78, spesifite %99 saptanmıştır (120). Hareket artefaktların yarattığı görüntüleme sorunları ve acil durumlarda ulaşılamaması nedeniyle spiral BTPA'dan daha az kullanılır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği düşüktür (121). Mevcut verilerle PE'yi dışlamak için MRA tavsiye edilmez (47). Bu teknik, renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan hastalarda BTPA'ya alternatif olarak kullanılabilir (47, 122). İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeniyle gebelerde kullanılabilir.

### 2.6.6.Akciğer Sintigrafisi

Bilgisayarlı tomografinin yaygınlaşması ve gelişen teknolojiyle öne çıkmasıyla birlikte önceleri çok yaygın kullanılan sintigrafi uygulamasının kullanımı azalmıştır. Daha çok PE klinik olasılığının yüksek olduğu ancak BTPA ile doğrulanamayan olgularda, kontrast madde alerjisi veya böbrek yetmezliği olan olgularda tercih edilmektedir.

Akut PE'de perfüzyon sintigrafisinde karakteristik bulgu etkilenen akciğer segmentinde ventilasyon normal iken azalmış perfüzyon (uyumsuz-mismatch defektler) olmasıdır. Tetkik sonucunda perfüzyon sintigrafisi normal ise, daha fazla test yapılmadan PE tanısının dışlanması önerilir (47).

Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat amfizem, bronşiektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite, mukus tıkaç, yabancı cisim vs.), plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve

pulmoner damar problemleri de bu çekim esnasında perfüzyon defektlerine sebep olabileceğinden özgül olmayan bir testtir (123). Bu durumlarda perfüzyon taramaları, xenon-133 gazı, krypton-81 gazı, teknesyum-99m etiketli aerosollerin veya teknesyum-99m işaretli mikropartiküllerin kullanıldığı ventilasyon çalışmasıyla kombine edilebilir. Ventilasyon sintigrafisi akut PE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü arttırır. Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir. PISA-PED kriterleri perfüzyon sintigrafisini PA grafi ile birlikte kullanarak, PE tanısının koyulması veya dışlanmasında yüksek doğrulukta sonuçlar sağlamış ve tanısal olmayan (nondiagnostik) sonuçları azaltmıştır (124).

V/Q sintigrafisinin daha gelişmiş versiyonu olan tek foton emisyon BT (SPECT) yöntemi, 3 boyutlu görüntü elde edilebildiğinden V/Q sintigrafisine göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllükte sonuçlar vermektedir (125). SPECT vasıtasıyla sağlanan fonksiyonel veriler ile bilgisayarlı tomografi (BT) ile elde edilen anatomik bilgilerin birleştirilmesiyle PE ve PE dışındaki uyumsuz defekt sebepleri (tümör veya lenfadenopati gibi durumlardan kaynaklanan damar basısı) ve PE uyumlu defekt oluşturan durumları (amfizem, pnomöni, plevral mayi gibi) teşhis etmek mümkün olmaktadır. Klinik olarak PE'yi taklit edebilen durumların (aort diseksiyonu, özofagus rüptürü ve malignite gibi) ayırıcı tanısı yapılabilmektedir (126, 127,128).

### 2.6.7.Alt Ekstremite Kompresyon Ultrasonografi

Günümüzde DVT şüphesi (bacaklar arasında çap farkı, ağrı, ısı artışı, homans pozitifliği) olan hastalarda, ilk sırada yapılması gereken görüntüleme yöntemidir. PE olduğu kanıtlanmış olguların %70'inde derin venöz trombüs saptanmıştır (129). Olguların çoğunda PE, alt ekstremitedeki DVT'den kaynaklanır. Nadiren genetik trombofili, üst ekstremite kırığı, venöz kateterizasyona (çoğunlukla bu sebeple) bağlı üst ekstremitede DVT'ye bağlı olarak görülür. DVT tanısı için kontrast venografi altın standart testtir. Ancak kontrast madde komplikasyonları ve kolay ulaşılabilir olmaması nedeniyle tercih olarak alt ekstremite kompresyon Doppler ultrasonografisi (KDU) kullanılmaktadır. Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PE olduğu kanıtlanmış hastalarda DVT'lerin %60'ının proksimalde, %20 'sinin ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır (130). KDU proksimal semptomatik DVT teşhisi için> %90 duyarlılığa

ve yaklaşık %95 özgüllüğe sahiptir (131). KDU'da DVT için doğrulanmış tek tanısal kriter, pıhtı varlığını gösteren venin yetersiz kompresyonudur (132). Akım ölçümleri güvenilir değildir. KDU'da pozitif proksimal DVT varlığı PE için yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. Derin ven trombozu ile ilgili klinik bulguların varlığında KDU ile proksimal trombüs tanı şansı artmaktadır. KDU PE için tanısal değildir ancak PE kuşkusu olan olgularda seri KDU ile izlem (7. ve 14. günler) önerilir. Tedavi edilmeyen distal trombüs proksimale doğru büyüyeceğinden KDU'nun en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı değerini artırmaktadır (133).

Kompresyon Doppler ultrasonografi özellikle BTPA kontrendikasyonu olan olgularda ve gebelerde tanı stratejisinde yararlı bir yöntemdir. PE şüphesi olan hastada alt ekstremite KDU pozitif bulunursa, daha ileri bir inceleme yapılmasına gerek duyulmadan antikoagülan tedavi başlanabilir (133, 134). Rezidüel trombüslerin nüks sıklığı ile ilişkili olmaları nedeniyle, sekonder profilaksi sürecinin bitiminde KDU ile rezidüel trombüslerin araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yararlıdır. Alt ekstremite venöz KDU incelemesinin normal bulunması, DVT'yi dışlatmaz. Acil servise hemodinamik bozukluk ve PE şüphesi ile başvuran hastalarda kardiyak ultrason ile venöz KDU kombinasyonu, özgüllüğü arttırabilir. Tersine, bir çalışmada; ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu belirtileri olmayan ve KDU normal bulunan hastalarda yüksek (%96) negatif prediktif değerle PE dışlanmıştır (135).

### 2.6.8.Arter Kan Gazı

Başlangıçta çoğu PE hastasında hipoksi, hipokapni, solunumsal alkaloz bulunur. Masif pulmoner embolide ise solunumsal kollaps ve hipotansiyon, hiperkapniye, solunumsal ve metabolik asidoza neden olur (136). Hastaların yaklaşık %20'sinde arteriyel kan gazının normal olabileceği unutulmamalıdır. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 üzeri olan hastalarda mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir (137).

### 2.6.9.D-Dimer

D-Dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (76). D-Dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü

düşüktür (4). İleri yaşta, gebelikte, travma sonrasında, kronik böbrek hastalarında, malignitelerde, ağır enfeksiyonlarda ve SLE gibi kronik otoimmün hastalıklarda da D-Dimer değeri yüksek olabildiğinden PE tanısını doğrulamaz. Mutlaka klinik olasıkla birlikte değerlendirilmelidir. Klinik riski yüksek olan hastalarda D-Dimer düzeyi normal dahi olsa PE dışlanamaz. D-Dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PE'nin dışlanmasında kullanılır (4).

Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda D-Dimer testinin güvenilirliği düşüktür. D-Dimer'in özgüllüğü genç (<50 yaş) hastalarda %49-67 iken, yaşlı (≥80 yaş) hastalarda %0-18'e düşer (138). Çok uluslu bir prospektif çalışmada yaşa uyarlanmış D-Dimer eşik değeri (standart 500 μg/L yerine > 50 yaş hastalarda her yaş için 10 μg/L) ile yanlış negatif bulgular olmaksızın PE'nin dışlanabileceği hasta oranı %6,4'ten %30'a kadar artırılabileceği gösterilmiştir. Yaşa uyarlanmış eşik değeri kullanımı özellikle yaşlılarda D-Dimer testinin performansını artırabilir (139). Bu nedenle> 50 yaş için "yaş x 10" formülü kullanılarak, yaşa uyarlanmış eşik değerin kullanılması önerilir (138).

### 2.6.10.Troponinler

Troponinler, iskelet ve kalp kasında aktin ve miyozin arasındaki bağlantıyı kuran global proteinlerdir. Troponin I, troponin T ve troponin C olmak üzere üç alt grubu vardır (140). Troponin T (cTnT) ve Troponin I (cTnI) kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir (141). Kardiyak troponinler, sitozolde serbest ve kontraktil yapıya yapışık olarak iki yerde bulunurlar. Sitozolde serbest olarak bulunan troponinler tüm hücrede bulunan troponinin %3-5 ini oluşturur ve hasarı izleyen erken dönemde plazmaya geçer. Oysa kontraktil yapıya yapışık durumda bulunan troponinler, çok daha yavaş olarak plazmaya bırakılırlar ve troponin seviyesinin uzun süre yüksek kalmasına sebep olurlar (140).

cTnT ve cTnI akut sağ ventrikül dilatasyonu ve miyokard nekrozu sonucu, masif ve submasif PE'de artar. Masif PE'ye bağlı akut sağ ventrikül disfonksiyonu sonucu gelişen sağ ventriküler dilatasyon, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırırken PE'ye bağlı sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir (92). Akut PE'li hastaların %30-60'ında cTnT veya cTnI konsantrasyonları artar (6,142,143). Bazı vakalarda troponin salınması 6-12 saati bulabilir. PE'ye bağlı troponin seviyesinin 40 saat içinde normale dönmesi beklenir. Artmış troponin konsantrasyonları PE olgularında erken mortalite riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (6,92). Çok merkezli prospektif bir

çalışmada normotansif PE hastalarında, troponin I <14 pg/mL ise hastane içi olumsuz sonuçlar için negatif prediktif değerinin %98 olduğu saptanmıştır (10).

*2.6.10.1.High Sensitif Troponın I Ve Troponin I*

Yeni nesil yüksek duyarlılıklı kitler daha düşük konsantrasyonlardaki kardiyak spesifik troponinlerin ölçümünü sağlarlar. Sağlıklı toplumun %50'sinden fazlasında troponinleri saptayabilen kitlerin yüksek duyarlılıklı olarak isimlendirilmesini önerilmektedir. Bu kitlerle birçok duruma bağlı miyokard hasarı tespit edilebilmektedir. Bu sebeple miyokard infarktüsüne olan klinik spesifikliği azalmıştır. Diğer yandan da travma dışı göğüs ağrısı ile başvuran hastalarla yapılan çalışmalarda, yüksek duyarlıklı troponin (hsTn) kitleri genel tanısal doğruluğu artırmışlardır (144, 145, 146).

Yüksek duyarlıklı troponinler geleneksel testlere göre sensitiviteyi artırmışlardır. Ancak sadece MI açısından spesifitesi azalmıştır. Acil servis başvurusunda 6 saatlik takipte tekrarlayan ölçümlerde yüksek duyarlıklı troponinler ve standart troponinlerin sonuçları benzerdir. Bu nedenle MI için yüksek duyarlıklı troponinlerin esas olarak erken tanıda avantajlı oldukları düşünülmektedir (147).

*Tablo 6 : troponin yüksekliğine sebep olan klinik durumlar (5)*

- Akut koroner sendrom
- Kalp yetmezliği (akut ve kronik)
- Aort disseksiyonu, aort kapak hastalıkları veya hipertrofik kardiyomiyopati
- Kardiyak kontüzyon, kardiyoversiyon, ablasyon, pacing, endomiyokardiyal biyopsi
- Miyokardit ve perikardit gibi inflamatuvar hastalıklar
- Hipertansif kriz
- Taşiaritmi ve bradiaritmiler
- Pulmoner embolizm veya ciddi pulmoner hastalık
- Hipotroidizm
- Taka-tsubo sendromu
- Akut nörolojik olaylar (inme ve kanama, vb.)
- Kronik veya akut renal yetersizlik
- İnfiltratif hastalıklar (hemokromatozis, amiloidozis, vb.)

- İlaç toksisitesi (adriamisin, 5-florourasil, yılan zehiri, vb.)
- Rabdomiyoliz
- Vücudun %30'undan fazlasını kapsayan yanık
- Ciddi genel durum bozukluğu (sepsis, solunum yetersizliği, vb.)

2020 yılında Ebner ve arkadaşları tarafınca 2008 ve 2018 yılları arasında başvuran 459 normotansif PE hastası üzerinde yapılan araştırmada high sensitif troponin I (hsTnI)'nın prognostik değerini değerlendirmek ve risk sınıflandırması için PE'ye özgü bir hsTnI eşik değeri belirlemek amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda hem erkek hem de kadın hastalarda hsTnI konsantrasyonlarının > 16 pg / ml olmasının hem hastane içi ve hem de tüm nedenlere bağlı mortalite için riski artırdığı izlenmiştir. Ayrıca, sonuçlara bakıldığında hsTnI ve hsTnT'nin benzer prognostik değere sahip olduğu ve risk sınıflandırması için birbirinin yerine kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, kardiyak troponin yükselmesi ile gösterilen miyokard hasarının saptanması, kısa vadeli olumsuz sonuçlar için daha yüksek risk altındaki normotansif hastaların tanımlanmasında önemli bir belirteçtir (7,47,148) .hsTnI değerinin tüm hastalıklara yönelik bir eşik değer belirlenmesi gerekliliği mevcuttur.

Troponinin kullanımı akut PE'li hastalarda sadece tanıyı takiben risk sınıflandırması ve tedavi kararı açısından önemlidir. PE'de troponin kullanımına yönelik yapılan çalışmalar geleneksel troponin I bakılarak yapılmıştır. Akut PE'nin risk sınıflandırması için hsTnI kullanımını destekleyen tek kanıt, 65 hastayı içeren tek bir çalışmadır (149).

### 2.6.11.Kreatin kinaz (CK) ve CK-MB

Kreatin kinaz (CK) kas metabolizmasının ana enzimidir. Görevi kreatinine yüksek enerjili fosfat (ATP) grubunu bağlamak ve kopmasını sağlamaktır. Kreatin kinaz B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküler yapıda izoenzimleri mevcutur. Dolayısıyla CK'nın 3 izoenzimi vardır: CK-MM, CK-MB, CK-BB (150). CK-MM çizgili kas dokusunda, CK-MB miyokardda, CK-BB ise beyinde diğer dokulara göre daha fazla bulunur, bu da CK-MB'nin miyokard hasarının belirlenmesinde kullanılmasını sağlar (151). CK ve CK-MB'nin seri ölçümleri ile infarktüsün genişliği ve yaygınlığının tahmin edilebileceği 1983'te Roberts ve arkadaşları tarafınca gösterilmiştir (152).

### 2.6.12.Transaminazlar

Aminotransferazlar karbonhidrat metabolizması enzimleridir. Vücutta birçok organ ve dokunun hücrelerinin içinde yaygın olarak bulunurlar. Alanin aminotransferaz (ALT) daha yoğun olarak karaciğer ve böbreklerde bulunup, kalp ve iskelet kasında daha azdır. Aspartat aminotransferaz (AST) daha çok kalp kası, karaciğer ve iskelet kaslarında bulunur. AST, kas nekrozu olduğunda da artış gösterebileceğinden artmış kreatin kinaz değerleri nedenin kas dokusu kaynaklı olup olmadığının ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır (153). ALT sadece hepatosit sitoplazmasındayken, AST'nin %20'si sitoplazmada, %80'i mitokondride bulunur. Bunun sebebi ve önemi ise karaciğerin santral vene yakın olan alanında (3. Bölge) mitokondriden zengin hücreler bulunması ve iskemik/toksik hasarlara daha duyarlı olmasıdır. Bu nedenle de, iskemi ve toksik maddelere maruziyet durumlarında AST, ALT'ye oranla daha fazla yükselme gösterir (154).

PE'ye sekonder gelişen hipotansiyon, hipoksi veya her ikisi birden iskemik hepatite neden olarak transferazlarda yükseklik yapabilir. Genellikle primer bir kardiyak ya da pulmoner sebebe bağlı kronik konjesyonla sonuçlanan sağ kalp yetmezliğinin, karaciğeri hipotansif olayın yol açtığı hasara meyilli hale getirdiği ileri sürülmüştür (155).

### 2.6.13.Natriüretik Peptidler

Brain natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal probrain natriüretik peptid (NT-proBNP), akut PE'de yüksek ventikül dolma basıncı sonucu ventrikül kaslarındaki hücrelerden salınırlar. Bu nedenle sağ ventürükül (RV) kas liflerinde gerilme ve miyokardiyal hipoksemi olduğunda seruma salgılanan NT-proBNP miktarı artabilir (156, 157, 158). NT-proBNP yüksekliğinin erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6,159). Akut ve kronik kalp yetersizliğini ve kötü klinik gidişi belirlemek için kullanılan, nörohormonal aktivasyonunu yüksek duyarlıklı indikatörlerdir (160, 161). Diğer yandan bu testlerin akut PE'de düşük düzeylerde bulunması, erken kötü prognoz için yüksek negatif prediktif değere sahip bulunmuştur (110, 162, 163, 164).

Çok merkezli bir çalışmada, evde tedaviye uygun hastaları belirlemek için NT-proBNP < 500 pg/mL eşik değerinin kullanılması önerilmiştir(127). Bununla birlikte, erken olumsuz

sonuçları önlemek açısından prognostik özgüllüğü arttırmak için daha yüksek (≥ 600 pg/ mL) eşik değerlerin kullanılmasının daha uygun olabileceği düşünülmektedir (128).

### 2.6.14.Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Pirüvatın, NADH ile laktik aside indirgendiği tepkime laktat dehidrogenaz tarafınca katalize edilir (165). Laktat dehidrogenaz-5 izoenzim halinde, kalp dışında böbrekler, eritrositler, beyin, mide ve iskelet kasında yaygın olarak bulunmaktadır. LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri miyokard iskemisi göstergesi olarak kullanılır. LDH-1 enzimi miyokard infarktüs durumlarında yükselirken, LDH-2 iskelet kası hariç vücudun diğer bütün dokularından ama en belirgin olarak da kalpten salınır (166).

## 2.7.Klinik Olasılık Skorlamaları

PE kuşkusu olan hastalarda hastanın semptom ve bulgularına göre PE olma riskinin sınıflandırıldığı bazı klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Yaygın olarak kullanılan Wells skorlaması Tablo 7'de gösterilmiştir. Genova skorlaması gibi diğer geliştirilen skorlama yöntemlerinin Wells skorlamasına üstünlüğü bulunamamıştır.

*Tablo 7.Wells skorlaması (58)*

| ***Bulgu*** | ***Puan*** | ***Basitleştirilmiş*** |
|---|---|---|
| DVT semptom ve bulguları varlığı | 3 | 1 |
| Alternatif tanı olasılığı düşük | 3 | 1 |
| Taşikardi (>100/dk) | 1,5 | 1 |
| Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü | 1.5 | 1 |
| Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü | 1.5 | 1 |
| Hemoptizi | 1 | 1 |
| Kanser varlığı | 1 | 1 |
| | *0-2 puan (Düşük klinik olasılık)*<br>*2-6 puan (Orta klinik olasılık)* | 0-1 puan: PTE olası değil<br>≥ 2 puan: PTE olası |

| | | |
|---|---|---|
| | *>6 puan (Yüksek klinik olasılık)* | |

Wells skorlaması hiçbir laboratuvar yöntemi kullanmadan sadece klinik özelliklere dayanarak yapılmaktadır. Hastalar bu şekilde üç alt gruba ayrılmakta ve düşük, orta, yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Laboratuvar tetkikleri ise risk grubuna göre belirlenmektedir. Wells skorlaması ile düşük riskli olarak saptanan hastalarda PE sıklığı %10, yüksek riskli olarak belirlenen grupta ise %67-80 aralığındadır. D-Dimer sonucu ile birlikte değerlendirildiğinde bu sınıflamalar tanıya önemli katkı sağlayabilir (167) . Wells'e göre düşük olasılık düşünülen hastada bakılan D-Dimerin de negatif olması, hastada PE olasılığını dışlar.

## 2.8.Tedavi öncesi risk skorlaması/ değerlendirilmesi

PE'de tanımlanan "risk" klinik durum ile ilişkili mortalite riskidir. Risk değerlendirmesinin ilk basamağını ise "hemodinamik instabilite"nin klinik olarak değerlendirme aşaması oluşturur. Hemodinamik instabilite erken mortalite riskine neden olması açısından önemlidir (tablo 8). Akut PE tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırt edilmesinin tedavi ve prognoz açısından ve dolayısıyla ayaktan veya yatarak tedavi kararında önemli yeri vardır (47,168).

*Tablo 8. Hemodinamik İnstabilite Tanımlaması (KPR: kardiyopulmoner resusuitasyon, SKB: sistolik kan basıncı) (47)*

| **(1) Kardiyak Arrest** | **(2) Obstrüktif şok** | **(3) İnatçı hipotasiyon** |
|---|---|---|
| KPR gereksinimi olması | SKB < 90mmhg veya SKB'yi > 90 mmhg tutmak için vasopressör tedavi gereksinimi | SKB< 90 mmHg veya bazal SKB 40 mmHg düşüş olması, hipotansiyonnun 15 dakikadan uzun sürmesi ve yeni gelişen aritmi, hipovolemi ve sepsise bağlı olmaması |

| | | |
|---|---|---|
| | Ve | |
| | End organ hipoperfüzyonu (şuur değişikliği; soğuk nemli deri; oligüri/anüri ; artmış serum laktat düzeyi) | |

*Yüksek Riskli Hastalar;* Bu gruptaki hastalar masif PE'ye bağlı hipotansiyon ve kardiyojenik şok tablosundadır. Bu durum masif PE'ye bağlı akut sağ ventrikül yetersizliğinin yol açtığı kardiyovasküler kollapsın sonucudur. Hipotansiyon ve kardiyojenik şok varlığı erken ölüm riski ile doğrudan ilişkilidir. Bu hastalar, tüm akut PE olgularının %5'inden azını oluşturur (169, 170). Hipotansif PE olgularında erken dönem hastane mortalitesi en az %15'tir (171, 172, 173). Bu nedenle, bu hastalara çok hızlı bir şekilde tanı konularak, öncelikle reperfüzyon tedavisi uygulanması gerekir.

### 2.8.1.Stabil Olgularda Prognostik Faktörler

Hemodinamik açıdan stabil akut PE hastasında prognozu etkileyen birçok faktör (tablo 9) mevcuttuır ancak bunların içinde en önemlisi akut sağ ventrikül disfonksiyonudur. Hastalık öncesindeki hemodinamik rezerv ve ek hastalıklar da erken dönemde prognozu etkilemektedir (85).

*Tablo 9. Stabil pulmoner tromboembolizm olgularında kullanılan prognostik faktörler (47)*

**Klinik parametreler**

• PESI skoru

• Basitleştirilmiş PESI skoru

**Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri**

• Transtorasik ekokardiyografi

• BTPA

• NT-proBNP

**Trombotik yük belirteçleri**

• Rezidüel DVT

• D-Dimer

**Miyokard hasar belirteçleri**

• cTnI veya cTnT

• hsTnT

• H-FABP

*PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi, BT: Bilgisayarlı tomografi, NT-proBNP:N Terminal: Beyin natriüretik peptidler, DVT: Derin ven trombozu, cTnI: Kardiyak troponin I, cTnT: Kardiyak troponinT, hsTnT: Yüksek duyarlıklı troponin, H-FABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein*

Düşük riskli hastaların belirlenmesi hastanın takibi ve 30 günlük mortalite riskinin tahmini açısından önemlidir. Akut PE ile başvuran hastaların %80'ide başvuru sırasında sistemik tansiyon basınçları normaldir (8). Hemodinamik olarak stabil olan düşük riskli (nonmasif PE'li) hastalar ve izole DVT olgularının erken mortalitesi yapılan çalışmalarda %1'in altındadır; bu nedenle bu hasta grubunda hastaneye yatış gereksinimi olmadan ayaktan takibi ile antikogülan tedavi verilebilmektedir (8). Özellikle bir aylık erken mortalite, nüks ve ölümcül olmayan majör kanama riskini değerlendirmek için çeşitli prognoz belirleyici skorlamalar kullanılmaktadır (174, 175, 176). Bunların içinden en güncel olanı pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)'dir (Tablo10). PESI skorlamasında Sınıf I ve II, düşük riskli grubu oluştururken, bu hastalar ayaktan tedavi edilebilir. Sınıf III-V ise yüksek riskli grubu oluşturur. 2005 yılında Aujesky D ve arkadaşları tarafınca yapılan doğrulama çalışmasında düşük riskli grupta (Sınıf I ve II) erken mortalite %0,7 ve %1,2 iken, yüksek riskli grupta (Sınıf III-V) sırasıyla %4,8, %13,6 ve %25 olarak bildirilmiştir (175). Kullanım kolaylığı için daha az komplike olan ve daha az sayıda parametreyi içeren basitleştirilmiş PE şiddet indeksinin (sPESI) de yapılan karşılaştırma çalışmaları sonucunda PESI indeksi kadar etkinliğe sahip olduğu görülmüştür (74, 175, 177). sPESI'nın sıfır olması, 30 günlük kötü prognoz için düşük riski, sPESI ≥ 1 bulunması ise yüksek riski göstermektedir (Tablo 10). sPESI ve Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (European Society of Cardiology; ESC) prognostik skorlaması 30 günlük mortaliteyi belirleme açısından karşılaştırıldığında benzer etkinlik göstermiştir (10, 178).

*Tablo 10. PESİ ve SPESİ (85)*

| | PESI | sPESI |
|---|---|---|
| Yaş | Hastanın yaşı | Eğer >80 ise 1 |
| Erkek cinsiyet | +10 puan | |
| Kanser | +30 puan | 1 |

| | | |
|---|---|---|
| Kronik kalp yetmezliği | +10 puan | 1 |
| Kronik akciğer hastalığı | +10 puan | |
| Kalp hızı atım/dakika | *+10 puan* | 1 |
| ≥ 110 ise<br>Sistolik kan basıncı <100 mmHg | *+ 30 puan* | 1 |
| Solunum sayısı>30 /dk | +20 puan | |
| Vücut ısısı < 36 derece | +20 puan | |
| Şuur değişikliği | +60 puan | |
| Arterial oksihemoglobin saturasyonu <%90 | +20 puan | 1 |

*Orta Riskli grup*; Akut PE'li hastaların tedavisinin belirlenmesindeki en önemli gruptur. Başvuruda normotansif olan hastaların %27-56'sında sağ ventrikül disfonksiyon bulguları saptanmaktadır (8, 179, 180). Submasif veya orta riskli PE olarak tanımlanan bu hasta grubunda ciddi hipoksemi ve daha fazla trombüs yükü ile sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı; ciddi pulmoner arter tıkanıklığı ve yaklaşan hemodinamik kollapsın habercisi olup,bu durum artan 30 günlük mortalite ve PE nüksü riski ile beraberdir (181, 182, 183). Akut PE tanılı 1001 hasta ile yapılmış bir çalışmada; 407 submasif PE olgusunda erken dönem hastane mortalitesi %8,1 olarak bildirilmiştir (173). Submasif PE olguları içinde prognozu kötü, mortalite riski yüksek olan ve trombolitik tedavi verilmesi gereken alt grubunun belirlenmesi amacıyla sağ ventrikül disfonksiyonunun transtorasik ekokardiyografi (TTE) (altın standart yöntem) ile tespit edilerek ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Sağ ventrikül disfonksiyonunu tanımlamada; sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül duvarında hipokinezi, interventriküler septumun paradoks hareketi, triküspit yetmezliği, pulmoner arter çapının artışı ve sağ ventrikül diyastol sonu çapının, sol ventrikül diyastol çapına oranının artışı gibi parametreler kullanılmaktadır (47, 168, 183). Akut PE olgularında TTE'de sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile erken mortalite ve kötü klinik seyir arasında doğrusal ilişki olduğu saptanmıştır (179, 182, 184).

Güncel prognostik çalışmalarda multi-scan BTPA'da diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının ≥ 0.9-1 bulunması, 3 aylık mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (116, 185, 186). Retrospektif analizlerde bilgisayarlı tomografi (BT)'deki sağ ventrikül disfonksiyon bulguları ekokardiyografik bulgularla korelasyon göstermektedir (114).

Orta riskli normotansif hasta grubunda tedavi kararı verilirken kardiyak belirteçler, klinik skorlama sistemleri ve TTE (ya da BTPA'da kardiyak bulgular) kombine olarak değerlendirilmelidir.Ancak bunların hiçbiri tek başına erken dönem kötü prognoz riskini belirlemede yeterli değildir. Bazı çalışmalarda, bu yöntemlerin birlikte kullanılması durumunda prognostik değerlendirme sonuçlarının güçleneceği gösterilmiştir (175, 187, 188). Çok sayıda çalışmada TTE veya BTPA'da saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu ile miyokard hasar belirteci olan troponin yüksekliği kombinasyonunun,tek başına varolmalarından daha etkin şekilde erken mortaliteyi ve kötü klinik seyri belirlediği gösterilmiştir (6, 34, 168, 189).

*Tablo 11.Akut PE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama (85)*

| **Erken ölüm riski** | **Risk göstergeleri** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Hemodinamik instabilite | | PESI sınıf III–V Veya sPESI ≥1 | TTE veya BTPA'da Sağ ventrikül yetmezliği | Artmış kardiyak troponin |
| Yüksek | + | | (+) | + | (+) |
| Orta | Orta-yüksek | - | + | + | + |
| | Orta-düşük | - | + | Biri veya hiçbiri pozitif | |
| Düşük | - | | - | - | Değerlendirme opsiyonel veya negatif |

Tablo11'de hastane yatışı ve ilk 30 günlük dönemdeki kötü prognoz için klinik risk düzeyleri tanımlanmaktadır. Bu sınıflama sonrası tedavi kararı verilmektedir. PESI veya sPESI ile düşük ve orta riskli hastalar belirlenir. PESI Sınıf I-II veya sPESI = 0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak kabul edilir ve antikoagülan tedavi verilir. PESI Sınıf III-V veya sPESI ≥ 1 bulunan hastalar orta riskli olarak belirlenir. Orta riskli (submasif) hastalar içinde de sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar yüksek riskli grupta yer alır (85).

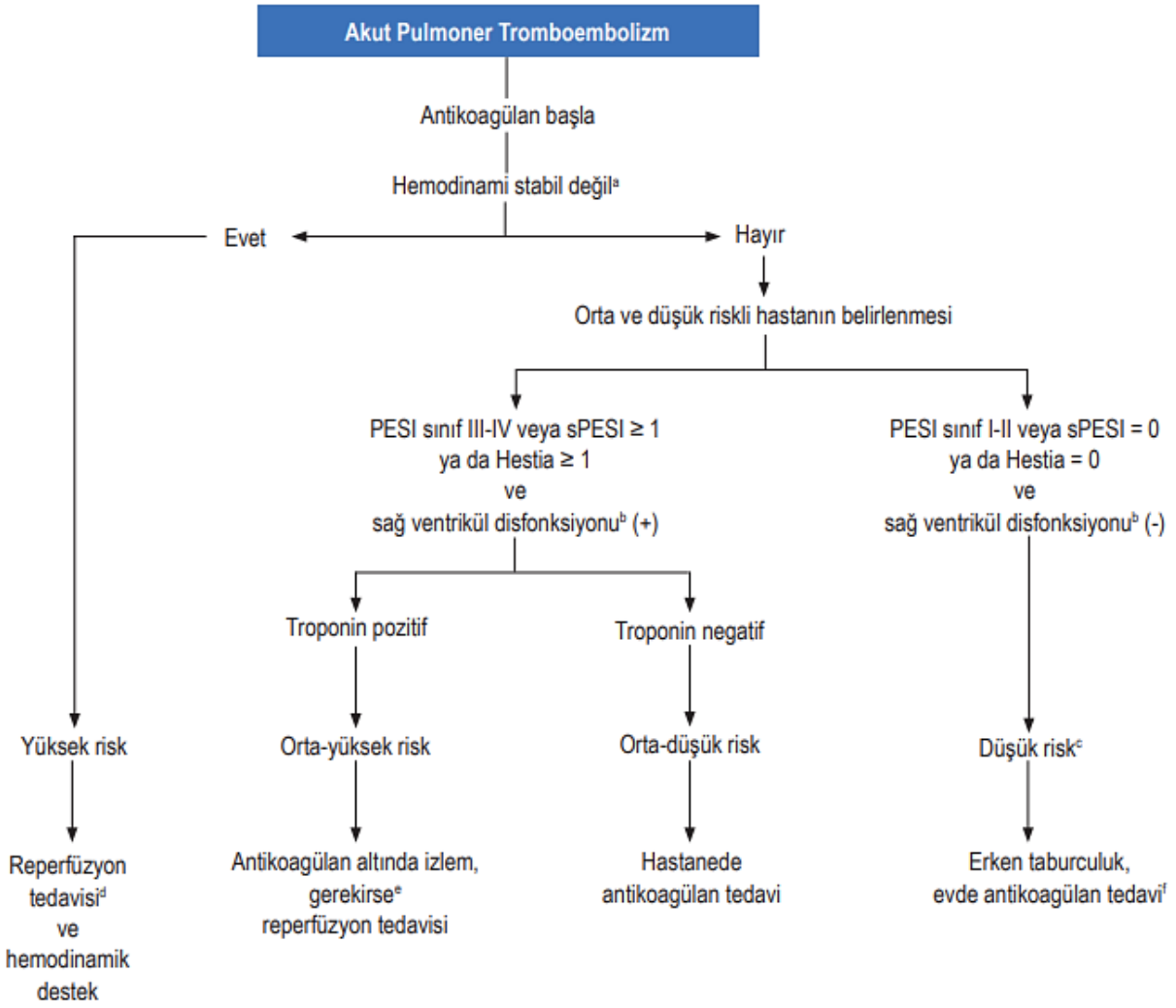
2.9.Tedavi

PE klinik kuşkusu yüksek ve orta klinik olasılıklı olup, kanama riski düşük olan hastalara test sonuçlarını beklerken antikoagülan tedavi başlanmalıdır (47). Masif PE kuşkusu

olan vakalarda antikoagülan olarak konvansiyonel heparin seçilmelidir (190). Pulmoner tromboembolizm tanısı konulan hastaların erken (ilk 30 gün) mortalite ve komplike seyir açısından yüksek, orta veya düşük riskli olarak ayırt edilmesi, tedavi seçeneklerinin belirlenmesini sağlaması bakımından önemlidir (191, 192). Riske göre önerilen tedavi stratejisi, Şekil 1'de verilmiştir. Şok veya hipotansiyon nedeniyle hemodinamik instabil olan hastalar doğrudan yüksek riskli gruba girerler ve PE kanıtlandığında doğrudan reperfüzyon tedavisi uygulanır. Hipotansiyon veya şok saptanmayan hastalarda tanı konulduktan sonra ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Erken dönem kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grubun antikoagülan altında yakın izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilmektedir (85).

Hemodinamisi stabil PE olgularında risk değerlendirmesinde; PESI Sınıf III-V veya sPESI ≥ 1 ya da Hestia dışlama kriterleri ≥ 1 bulunan ve TTE/BTPA ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan orta riskli hastalarda kardiyak enzimlere (troponin) bakılır. Troponinin pozitif veya negatif bulunuşuna göre orta-yüksek ve orta-düşük riskli olarak belirlenen hastalarda tedavi stratejisi farklıdır. Orta riskli (submasif PE) hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan orta-düşük riskli hastalarda parenteral veya oral antikoagülan tedavi yeterlidir. Buna karşılık, orta-yüksek riskli hastaların bir kısmında ilk birkaç saat veya gün içinde hemodinamik dekompansasyon ve kollaps gelişebilir.Bu nedenle orta-yüksek risk grubundaki hastalar antikoagülan tedavi altında yakından takip edimelidir. Böyle bir durum geliştiğinde, kanama riski yüksek değilse kurtarıcı trombolitik tedavi uygulanması önerilir (193). Yaşlı ve kanama riski yüksek olan hastalarda alternatif olarak perkütan kateter veya cerrahi embolektomi uygulanabilir (47, 193, 194). Prospektif, randomize, çok merkezli PEITHO çalışmasında; standart doz trombolitik uygulanan grupta, yalnızca heparin uygulanan gruba göre majör ve serebral kanama riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (190) . Bu çalışmada yaşı 75'in üzerindeki hastalarda kanama riski daha da yüksek bulunmuştur. Bu nedenle orta-yüksek riskli hastalara rutin trombolitik tedavi uygulanması önerilmez. Trombolitik tedavinin PE için onaylanan dozu 2 saatte 100 mg şeklindedir. Bu dozun başta serebral hemoraji olmak üzere bir çok major hemorajik komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Son yıllarda azaltılmış doz rt-PA (0,6 mg/kg, maksimum 50 mg/2 saat infüzyon) uygulamasının, standart doz kadar etkin ve aynı zamanda kanama açısından daha güvenli olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur. Toplam 440 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü, beş çalışmayı inceleyen bir meta-analizde; majör kanamanın, azaltılmış doz uygulanan hastalarda standart doz uygulananlara göre daha az

olduğu, buna karşılık pulmoner emboli nüksü ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (195). Journal of Investigative Medicine dergisinde 2014 yılında yayınlanan çalışmada sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalara veya masif pulmoner emboli olan,hemodinamik olarak stabil olmayan hastalara 1 saatte 50 mg rt-PA ve 2 saatte 100 mg rt-PA uygulanmış ve her iki grupta da benzer sonuçlar gözlenmiş ve düşük doz uygulanan grupta daha az yan etki profili gözlenmiştir (196).




*(a) Kardiyak arrest, obstrüktif şok, persistan hipotansiyon.*

*(b)Transtorasik ekokardiyografi (TTE) veya bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile.*

*(c) TTE veya BTPA'da sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu bulunmamasına rağmen tek başına kardiyak belirteçleri yüksek olan hastalar yakından izlenmeli ve orta-düşük risk grubunda yer almalıdırlar.*

*(d)Trombolitik tedavi, alternatif olarak cerrahi/perkutan kateter embolektomi ± lokal trombolitik uygulanır.*

*(e) İzlemde hemodinamik dekompansasyonun klinik bulguları saptanırsa.*

*(f) Aile ve sosyal desteğe sahip olmak, hastaneye kolay ulaşma olanağı, hastane yatışı gerektiren başka sebep olmaması.*

# 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Ankara Şehir Hastanesine 01.09.2020 ile 01.12.2020 tarihleri arasında başvurmuş hastaların bilgileri hastane bilgi işlem sistemi üzerinden taranarak retrospektif olarak yapıldı. Çalışma için etik kurul onamı aynı hastanenin etik kurulundan alındı. (Etik kurul numarası: E2-21-645). Pulmoner emboli tanısı BTPA ile kanıtlanmış 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosya numaraları ile hastane bilgi işlem sisteminden alınan yaş, cinsiyet, vital bulgular, hsTnI, NT-proBNP, D-Dimer, tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal tetkik sonuçları, EKO raporları, geliş şikayetleri, özgeçmiş bilgileri ve tedavi sonlanım durumları (ayaktan takip, servis yatışı, konsültasyon üzerinden takip, yoğun bakım yatışı, ölüm) kaydedildi. Hastaların bir aylık dönemdeki mortaliteleri ölüm bildirim sistemi ve hasta yakınları ile iletişime geçilerek kaydedildi. Çalışmaya 18 yaşından küçük hastalar, fizik muayene, öykü ve laboratuvar verileri eksik olan hastalar, aynı zamanda akut koroner sendrom şüphesi olanlar, tanılı kalp yetmezliği öyküsü olanlar, kalp kapak hastalığı olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar (GFR < 50 [PDAK3] 1.73 ml/dk/$m^2$), akut serebrovasküler olay olan hastalar ve şüpheli pulmoner emboli tanısı olan hastalar dahil edilmedi. Hastane bilgi işlem sistemi (HıCAMP) kullanılarak BTPA görüntüleri ve raporları tarandı. Üç yüz yetmiş dört hasta dosyasının taranması sonucunda 92 hasta çalışmaya uygun bulundu. hsTnI tetkiki yapılmayan ve çalışmada öncelikli olarak değerlendirilecek verileri eksik olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Olgular öncelikle ESC mortalite risk sınıflamasına göre yüksek, orta yüksek, orta düşük ve düşük riskli olarak 4 gruba ayrıldı. Hemodinamik instabilitesi olan olgu grubu 1, hemodinamik olarak stabil EKO'da RV disfonsiyonu olan hsTnI pozitif olan olgular grup 2, EKO'da RV disfonksiyonu olan ve hsTnI negatif olan olgular grup 3, hemodinamik olarak stabil, EKO normal, hsTnI normal aralıkta olan olgular grup 4 olarak isimlendirildi. Sonrasında olgular risk gruplarına göre düşük ve yüksek mortalite riskli grup olmak üzere ikiye ayrıldı. Düşük riskli grupta düşük ve orta düşük mortalite risk skorlamasına sahip 51 (% 55,4) olgu mevcuttu. Diğer grupta ise orta yüksek ve yüksek mortalite risk skoruna sahip 41 (%44,5) olgu mevcuttu.

Troponin I, 24.000 daltonluk bir moleküler ağırlığa sahipir kardiyak proteindr. hsTnI ölçümünün, standart troponin ölçümüne göre daha vanatajlı olma sebebi daha erken ve daha düşük seviyelerde pozitif sonuç vermesidir. Çalışmaya katılan olgularda Siemens firmasına ait

Atellica IM Analyzer ® cihazı ile hsTnI ölçümü yapılmıştır. Atellica IM Analyzer ® ile hsTnI ölçümü, doğrudan kemilüminometrik teknoloji kullanılan 3 bölgeli bir sandviç immünoassay'dir. Katı Faz reaktifi, her biri benzersiz bir cTnI epitopunu tanıyan 2 bağlı biyotinlenmiş yakalama monoklonal antikoru içeren streptavidin ile konjuge manyetik lateks partikülleridir. Bu testin ölçüm aralığı 2,50–25.000,00 pg/ml (ng/l)'dir. Laboratuvarımızın hsTnI'ya ait sınır değeri 45 ng/L olduğu için pozitiflik ve negatiflik bu değere göre belirlendi.

Olguların başvurularında 128 kesitli GE marka 0,625 mm kesit kalınlığına sahip tomografi cihazı ile çekilmiş olan BTPA bulguları embolinin segmenter dağılımına göre tarandı.

Vakalar laboratuvar parametreleri için D-Dimer türbidimetrik, üre, kreatin, kreatin kinaz, AST, ALT, ALP, GGT, LDH spektrofotometrik yöntemle, NT-proBNP direkt kemilüminesans, CRP nefelometrik yöntemle ölçüm yapan cihazlar kullanıldı.

### 3.1. İstatistiksel Analiz:

Bu çalışmada verilerin analizleri SPPS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı aracılığı ile gerçekleştirildi.

Çalışmada yer alan bireylerin demografik bilgilerine ait sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Vaka grupları bazında demografik bilgilerin anlamlı farklılık gösterip göstermediğine Ki-Kare Karşılaştırma testi ile bakıldı.

Betimsel istatistiklerde, tablolarda kategorik değişkenler için sayı ve % değerleri, sürekli değişkenler içinse ortalama ve standart sapma değerleri rapor edildi. Araştırma değişkenlerinin dağılımlarının normallik varsayımını karşılayıp karşılamadığı; çarpıklık ve basıklık düzeyleri, histogramlar ve Kolmogrof-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Değerlendirme sonuçları, araştırma değişkenlerinin normallik koşulunu karşılayan değişkenlerde ikili karşılaştırmalar için bağımsız gruplar için Student T-Testi kullanıldı. Ve ortalama ± standart sapma değerleri de rapor edildi. Normallik varsayımını karşılamayan değişkenler içinse Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ortanca ve sıra ortalaması değerleri belirlendi. Bütün analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Gruplar karşılaştırılırken normal dağılıma uyan veriler Student-T testiyle, normal dağılıma uymayan veriler Mann Whitney U testiyle karşılaştırıldı. Frekans verileri Ki-Kare ile

karşılaştırıldı. PE tanısı alan hastaların öncelikle demografik verileri elde edildi. Tüm PE hastaları mortalite risk sınıflamasına göre 2 gruba ayrıldı ve bu hastalarda öncelikle hsTnI değerinin hastalık ağırlığı (PESİ) ile Pearson korelasyon analizi ile korelasyonuna bakıldı.

# 4. BULGULAR

Bu çalışmaya katılan olguların yaş ortalaması 61,9 olup olguların yaşları 18 ile 96 arasındaydı. Olguların 50'si (%54,4) kadın, 42'si (%45,6) erkek olmak üzere toplam 92 kişiden oluşmaktaydı.

ESC erken mortalite riski sınıflamasına göre olgular önce 4 gruba (1: yüksek, 2: orta yüksek, 3: orta düşük, 4: düşük) sonrasında bu gruplar birleştirilerek 2 gruba (1 ve 2 yüksek riskli grup, 3 ve 4 düşük riskli grup) ayrılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen vakaların 41'i (%44,5) yüksek riskli grup (yüksek ve orta-yüksek riskli) iken 51'i (%55,4) düşük riskli (orta-düşük ve düşük riskli)'dir. [PDAK4]

Gruplar düşük ve yüksek risk grubu olarak ayrıldığında bu çalışmada kadın ve erkek oranı eşitti, istatistiksel açıdan fark yoktu. Olguların yaş ortalamalarında mortalite risk skorlamasına bağlı yapılan gruplandırma üzerinde yapılan analizde yüksek mortalite risk grubundaki olguların yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir, $p$ <0,001. Düşük risk grubunda ortalama 55,16 ±19,37'dir. Yüksek risk grubunda ise 70,32±15,10'dur.

Sigara kullanımı bakımından olgular sigara içen, hiç içmemiş ve sigara bırakmış olarak gruplandırıldığında düşük ve yüksek mortalite grupları arasında fark izlenmedi, p>0,05.

Çalışmanın ilk basamağında düşük ve yüksek mortalite risk skorlamasına sahip gruplar ek hastalıklar açısından kıyaslandığında diyabetes mellitus (DM) ve obezite değişkeninin dağılımında anlamlı fark izlendi ($p$<0,05). [PDAK5]Yüksek mortalite risk skorlaması grubunda DM oranı daha yüksekken düşük risk grubunda obezite daha yüksek bulundu. Diğer ek hastalıklarda anlamlı fark saptanmadı ($p$> 0,05). Diğer ek hastalıklar içerisinde hipotirodi, AF, pnömoni, MI öyküsü, epilepsi, tekrarlayan abortus, DVT öyküsü, hormon replasman tedavisi, geçirilmiş PE, polikistik over bulunmaktaydı (tablo 13).

*Tablo 12:Düşük ve Yüksek risk gruplarında ek hastalık bilgilerinin karşılaştırılması*

| **Eşlik Eden Hastalıklar** | | **Yüksek** | **Düşük** | ***p*** |
|---|---|---|---|---|
| DM | n% | 13 (31,7) | 7 (13,7) | ***0,038*** |
| HT | n% | 19 (46,3) | 15 (29,4) | 0,095 |
| Obesite | n% | 0 | 5 (9,8) | ***0,039*** |
| KAH | n% | 3 (7,3) | 9 (17,6) | 0,144 |
| KOAH | n% | 3 (7,3) | 2 (3,9) | 0,475 |
| İmmobil | n% | 13 (31,7) | 8 (15,7) | 0,069 |
| Fraktür | n% | 4 (9,8) | 4 (7,8) | 0,746 |
| Atrial Fibrillasyon | n% | 3 (7,3) | 4 (7,8) | 0,925 |
| Dvt Öyküsü | n% | 1 (2,4) | 4 (7,8) | 0,256 |
| Operasyon | n% | 5 (12,2) | 4 (7,8) | 0,485 |
| Geçirilmiş PE | n% | 3 (7,3) | 6 (11,8) | 0,475 |

*DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, DVT: Derin Ven Trombozu, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, PE: Pulmoner Emboli*

Çalışma grubunda bulunan kanser dağılımını incelediğimizde ise kanser türleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$). Dağılım sıralamasına bakıldığında tüm hastalarun %20,6 (n:19)'sında kanser öyküsü vardı. En sık rastlanan kanser türü iki grupta da akciğer kanseri iken, ikinci sırada GİS maligniteleri idi.

Olguların ESC mortalite risk skorlamasına göre 4 gruba ayrılması sonrası yapılan incelemede gruplar arasında PESİ skoru, hsTnI, NT-proBNP, D-Dimer seviyeleri, SPAB, sistolik kan basıncı, nabız ve ateş değerleri incelendi. Elde edilen sonuçlar PESİ skoru, hsTnI, NT-proBNP, SPAB ve sistolik kan basıncında gruplar arasında anlamlı farklılık gösterildi ($p < 0,05$).

| **Değişkenler** | | **n** | **Ort.** | **S** | ***F*** | ***P*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PESİ skoru | 1 | 21 | 144,52 | 48,73 | 23,27 | ***,000*** |
| | 2 | 20 | 103,90 | 26,21 | | |
| | 3 | 33 | 100,55 | 32,33 | | |
| | 4 | 18 | 54,83 | 16,18 | | |
| hsTnI | 1 | 21 | 319,23 | 289,31 | 7,94 | ***,000*** |
| | 2 | 20 | 631,35 | 1022,18 | | |
| | 3 | 33 | 12,78 | 11,32 | | |
| | 4 | 18 | 5,48 | 4,25 | | |
| NT-pro BNP | 1 | 16 | 4981,88 | 9029,73 | 4,51 | ***,006*** |
| | 2 | 15 | 5455,87 | 4938,66 | | |
| | 3 | 23 | 718,04 | 909,66 | | |
| | 4 | 10 | 52,20 | 32,18 | | |
| D-Dimer | 1 | 20 | 13,18 | 13,15 | 2,63 | ,055 |
| | 2 | 20 | 7,07 | 6,23 | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 3 | 29 | 6,63 | 7,80 | | |
| | 4 | 14 | 5,61 | 9,31 | | |
| SBAP | 1 | 18 | 43,11 | 13,62 | 7,59 | ***,000*** |
| | 2 | 17 | 46,18 | 12,49 | | |
| | 3 | 28 | 35,64 | 14,84 | | |
| | 4 | 15 | 26,07 | 8,64 | | |
| Sistolik Kan Basıncı | 1 | 21 | **108,76** | 18,33 | 6,08 | ***,001*** |
| | 2 | 20 | 126,10 | 16,30 | | |
| | 3 | 33 | **109,30** | 14,50 | | |
| | 4 | 18 | 121,11 | 18,30 | | |
| Nabız | 1 | 21 | 106,62 | 18,38 | 2,17 | ,097 |
| | 2 | 20 | 98,40 | 15,72 | | |
| | 3 | 33 | 94,52 | 18,03 | | |
| | 4 | 18 | 97,67 | 15,30 | | |
| Ateş | 1 | 21 | 36,07 | ,22 | ,72 | ,543 |
| | 2 | 20 | 36,12 | ,29 | | |
| | 3 | 33 | 37,64 | 7,79 | | |
| | 4 | 18 | 36,24 | ,62 | | |

*(1 : yüksek mortalite riskli grup, 2: orta yüksek mortalite riskli grup, 3: orta düşük mortalite riskli grup, 4: düşük mortalite riskli grup) (SPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, NT-proBNP: N terminal pro brain natriüretik peptit, hsTnI: high sensitif troponin I, PESİ : pulmoner emboli ağırlık indeksi)*

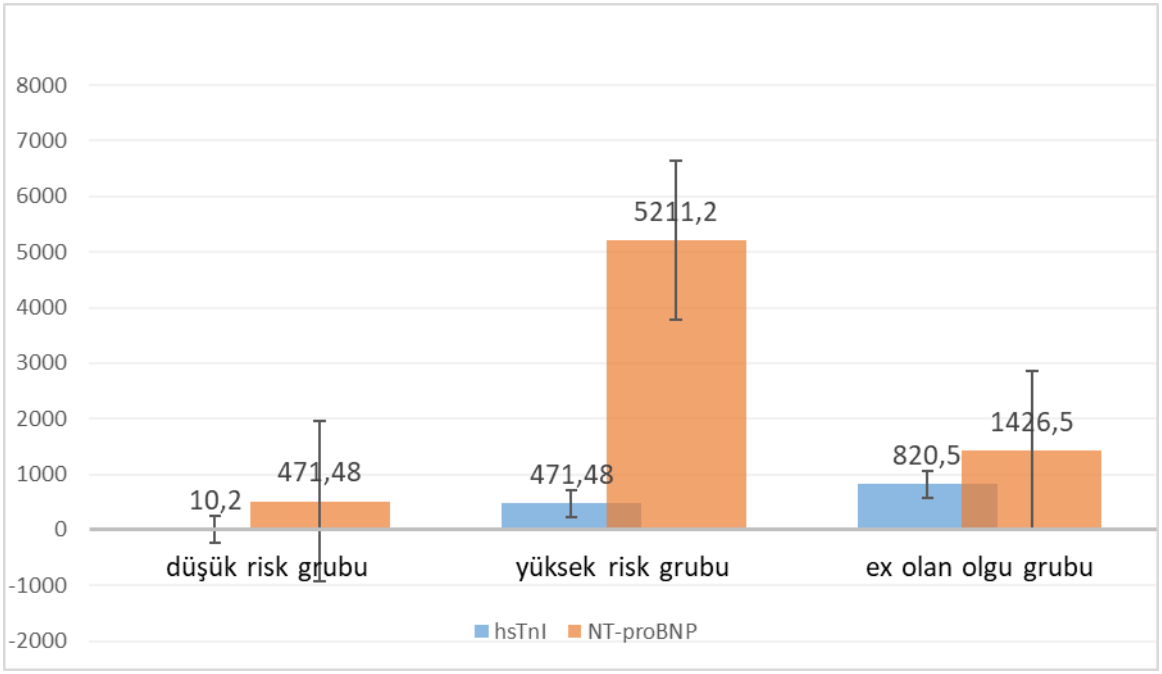
Olguların PESİ skoru, hsTnI, NT-proBNP, D-Dimer seviyeleri, SPAB, sistolik kan basıncı, nabız ve ateş değerleri yüksek ve düşük mortalite risk skorlamasına göre incelendi. PESİ skoru, hsTnI, NT-proBNP, SPAB değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu gösterildi ($p$ <0,05).

*Tablo 13.Vakaların Yüksek ve Düşük Mortalite Risk Gruplarına Göre Karşılaştırılması*

| | **MRS** | **n** | **Ortalama** | **S-Sapma** | ***P*** |
|---|---|---|---|---|---|
| PESİ skoru | Yüksek | 41 | 124,71 | 44,0 | ***,000*** |
| | Düşük | 51 | 84,41 | 35,2 | |
| hsTnI | Yüksek | 41 | 471,48 | 750,4 | ***,000*** |
| | Düşük | 51 | 10,21 | 10,0 | |
| NT-proBNP | Yüksek | 31 | 5211,23 | 7225,5 | ***,001*** |
| | Düşük | 33 | 516,27 | 815,9 | |
| D-Dimer | Yüksek | 40 | 10,13 | 10,61 | ,072 |
| | Düşük | 43 | 6,30 | 8,22 | |
| SPAB | Yüksek | 35 | 44,60 | 12,98 | **,000** |
| | Düşük | 43 | 32,30 | 13,7 | |
| Sistolik Kan Basıncı | Yüksek | 41 | 117,22 | 19,27 | ,321 |
| | Düşük | 51 | 113,47 | 16,76 | |
| Nabız | Yüksek | 41 | 102,61 | 17,4 | ,056 |
| | Düşük | 51 | 95,63 | 17,0 | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ateş | Yüksek | 41 | 36,10 | ,25 | ,288 |
| | Düşük | 51 | 37,15 | 6,28 | |

EKO'da sağ boşluk değerlendirmesinde ikili grupta anlamlı fark görüldü ($p$ < 0,01) . Yüksek risk grubunda sağ boşluklar anlamlı olarak daha geniş izlendi. Yüksek risk grubunda 33 (%80) olgunun sağ boşlukları genişken, düşük risk grubunda 25 (%52) olgunun genişti (p=0, 005).




*Şekil 2. Düşük riskli, yüksek riskli ve ex olan olgu grubunda hsTnI (ng/L) ve NT-pro BNP (ng/L) ortalaması karşılaştırmasına ait grafi*

PE'nin anatomik segmenter dağılımı açısından incelendiğinde segmenter ± lober emboli emboli düşük risk grubunda daha fazlaydı ($p$ <0,05). Ana pulmoner arter embolisi yüksek risk grubunda daha fazlaydı. Bu açısından gruplar [PDAK6]arasında anlamlı fark izlendi ($p$ <0,05).

*Tablo 14. PE Anatomik Segmenter Dağılımı*

| **Değişkenler** | | **Yüksek** | **Düşük** | ***p*** |
|---|---|---|---|---|
| Segmenter±lober emboli | n% | 14 (39) | 38 (74,5) | **,000** |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Subsegmenter emboli | | n% | 1 (2,5) | 6 (11,8) | ,100 |
| Ana pulmoner | | n% | 26 (65) | 15 (29,4) | **,001** |
| Ana pulmoner | Bilateral | n% | 21 (52,5) | 7 (13,7) | **,001** |
| | Sağ | n% | 5 (12,5) | 7 (13,7) | |
| | Sol | n% | 0 | 1 (2) | |
| Saddle emboli | | n% | 5 (12,5) | 3 (5,9) | ,269 |

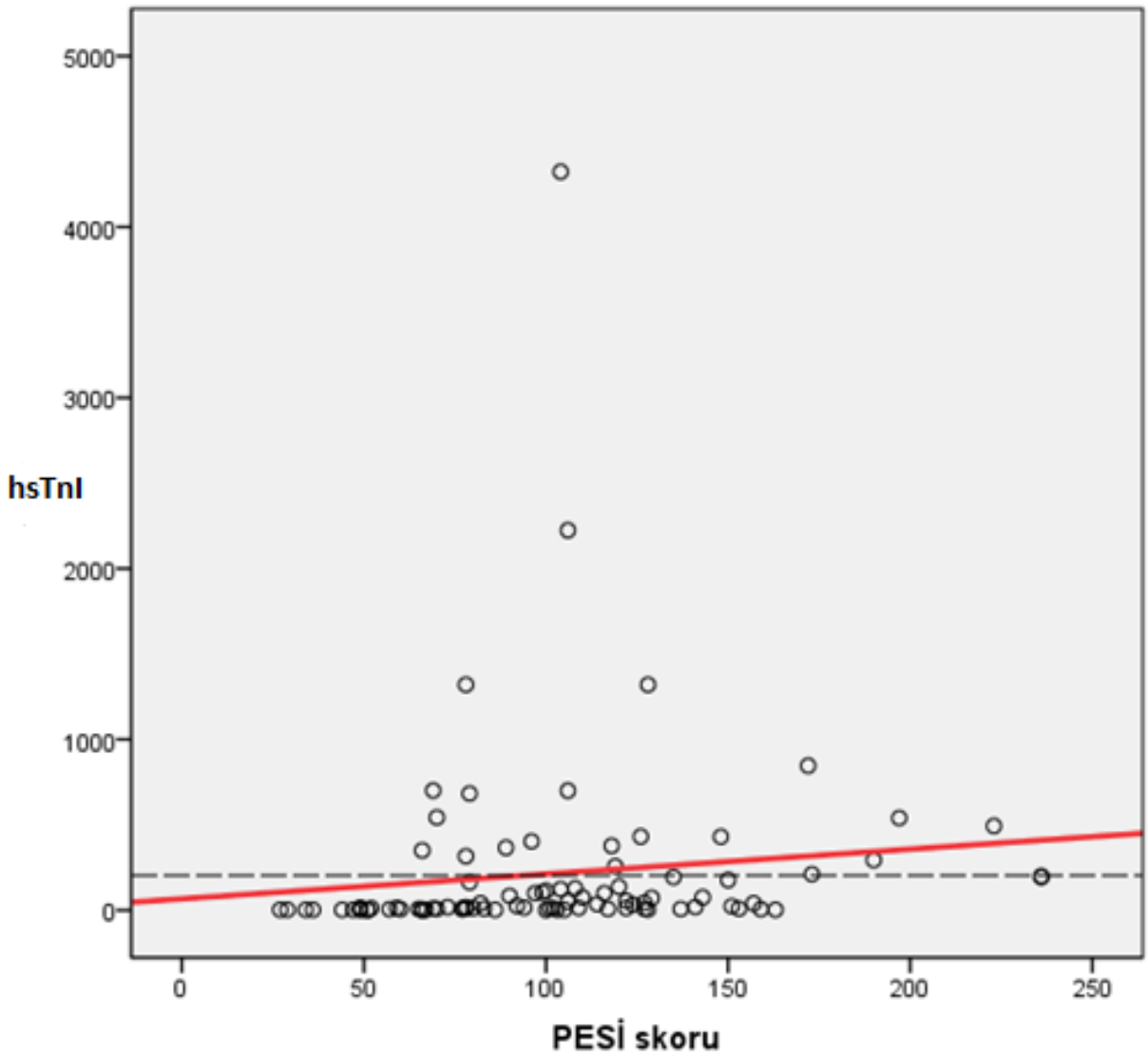
hsTnI, NT-proBNP ve D-Dimer değişkenleri arasındaki ilişkileri incelemek için yapılan korelasyon analizi sonucunda NT-proBNP ve D-Dimer arasında anlamlı pozitif yönde, orta düzeyde ilişki olduğu görülmüştür($r$ = 0,320, $p$ < 0,05). Bu korelasyon analizi sonucunda hsTnI; NT-proBNP (*r=0,157, p>0,05*) ve D-Dimer *(r=0,063, p>0,05*) değişkenleri ile ilişkisiz bulundu.

PESİ skoru ile hsTnI arasındaki ilişkinin incelenmesi için elde edilen sonuca göre, bütün örneklem grubu bir arada değerlendirildiğinde, iki değişken arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu görüldü. Düşük ve yüksek mortalite gruplarında bu ilişki incelendiğinde, yüksek mortalite grubunda iki değişken arasında anlamlı bir ilişki yokken, düşük mortalite grubunda iki değişken arasında pozitif yönde ve orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki elde edilmiştir ($r$ =0,328, $p$ < 0,05).

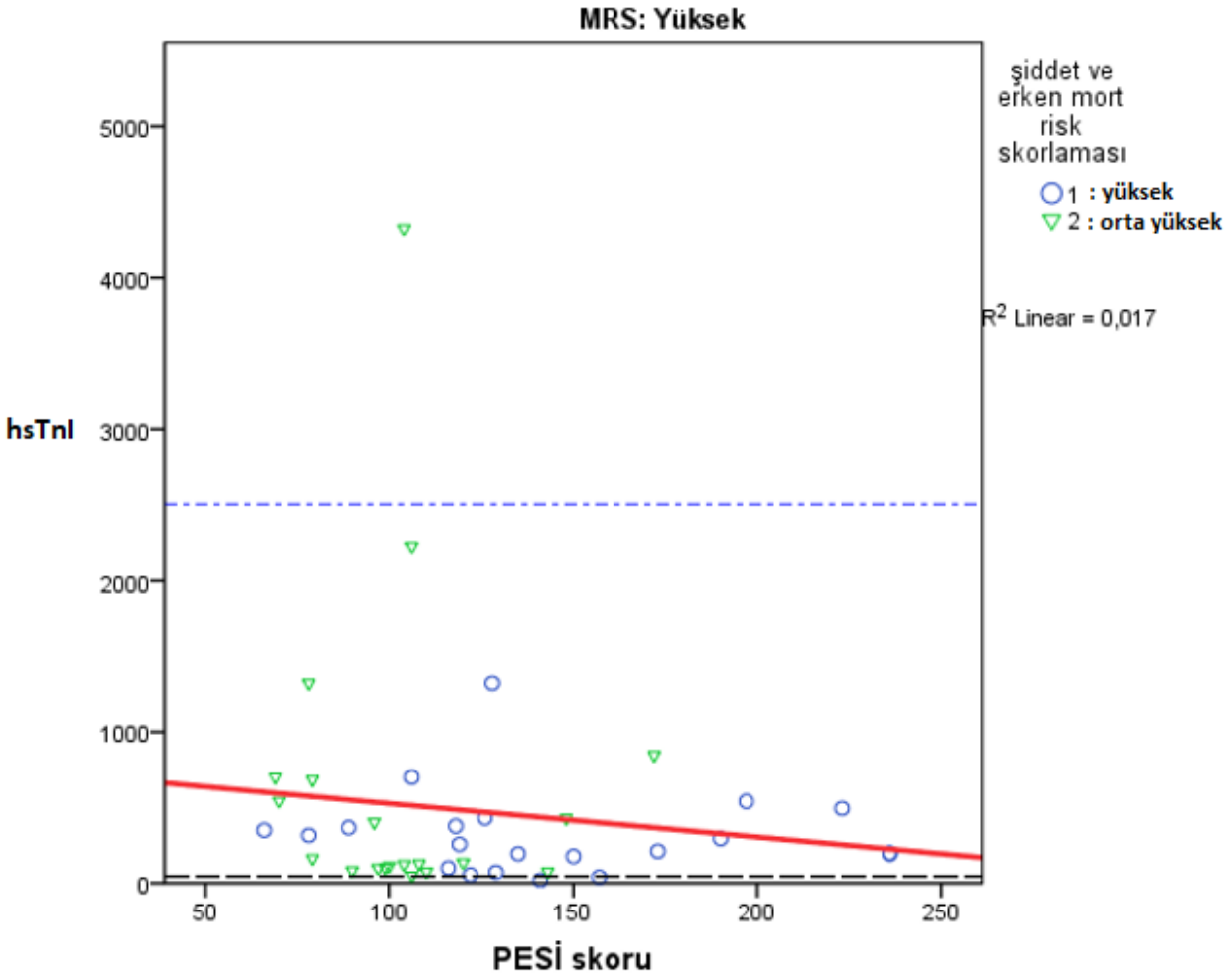
*Tablo 15.PESİ skoru ve hsTnI seviyesi arasındaki ilişki (MRS: mortalite risk skoru)*

| | | **Bütün Grup hsTn I** | **Yüksek MRS hsTn I** | **Düşük MRS hsTn I** |
|---|---|---|---|---|
| PESİ Skoru | r | ,117 | -,130 | **,328** |
| | p | ,268 | ,418 | **0,019** |
| | n | 92 | 41 | 51 |

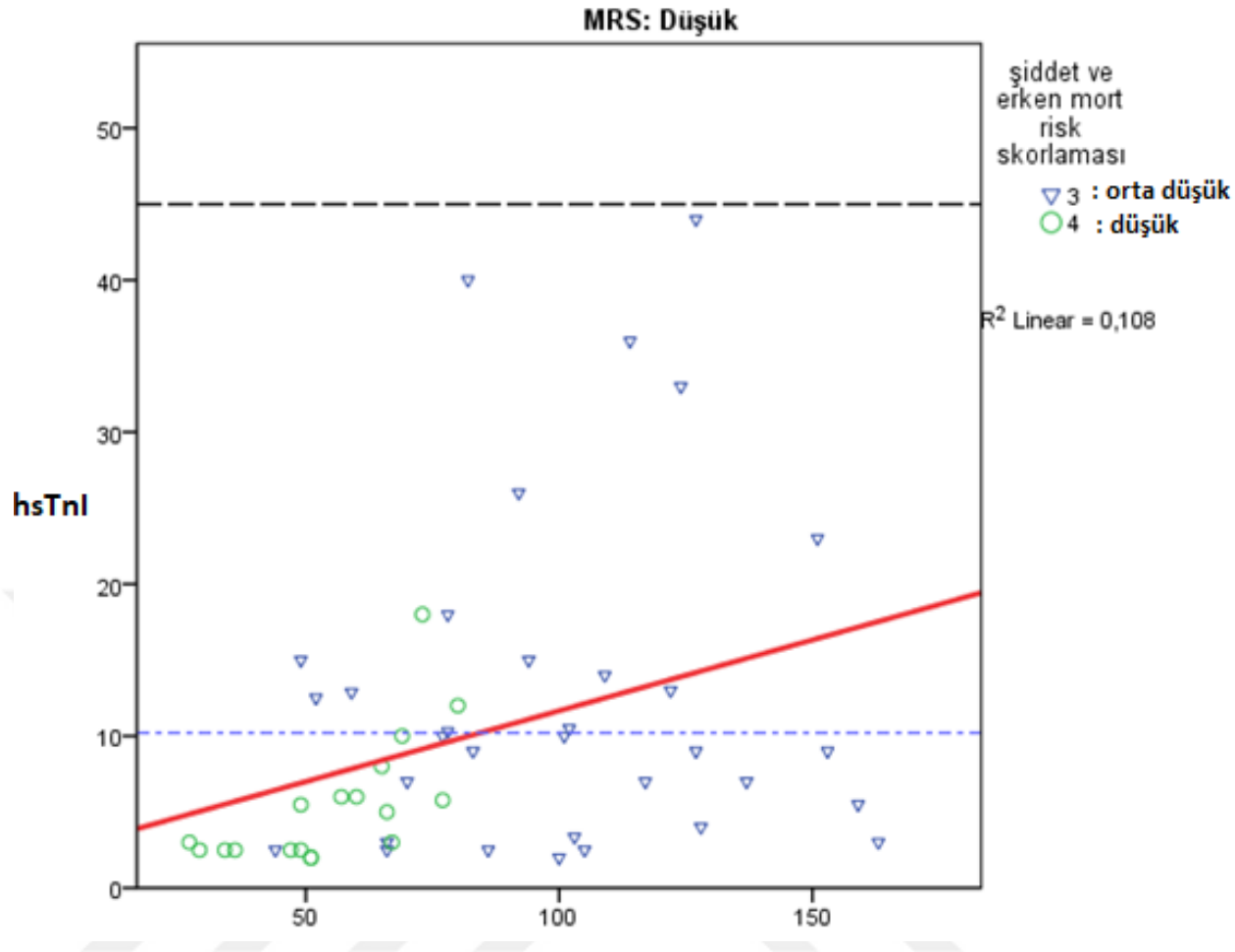
PESi Skoru ve hsTnI değişkenleri arasındaki ilişkinin dağılım grafiğine bütün grup için bakıldığında PESİ ile hsTnI arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü.




*Şekil 3. Tüm olgular arasında PESİ ve hsTnI dağılım grafiği*




*Şekil 4. Yüksek risk grubunda hsTnI ile PESİ arasındaki ilişkiyi gösteren dağılım grafiği*




*Şekil 5. Düşük risk grubunda hsTnI ile PESİ arasındaki ilişkiyi gösteren dağılım grafiği*

Ex olan olgular farklı değişkenler açısından incelendiğinde ex olan vakaların mortalite risk skorlamasının beşinde yüksek, birinde düşük olduğu görüldü. Olgulardan birinin (%16,7) hsTnI değeri normal, 5 olgunun (%83,3) yüksekti. Ayrıca olgulardan dördünün (%66,7) NT-proBNP değeri yüksek, birinin (%16,7) normaldi, 1 olgunun değeri kayıp değer olarak saptandı.

Hayatını kaybeden olgular incelendiğinde PE'ye sekonder değil, enfeksiyonlar ve ek hastalıklarına bağlı geç dönem mortalite geliştiği görüldü.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada akut PE olan hastalarda hsTnI değeri, yüksek mortalite riskli grupta düşük mortalite riskli gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Risk gruplarından düşük risk grubunda PESİ ile orta düzeyde pozitif yönde hsTnI korelasyonu olduğu izlendi.

Bu çalışmada gruplar arasında kadın erkek oranı eşitti. İleri yaş, hem PE görülmesi açısından bir risk faktörü, hem de PE'li hastalarda kötü prognostik bir belirteçtir (25; 197; 198). Yaş arttıkça hastalarda komorbid hastalıklar artmakta, homeostazis bozulmakta, kardiyopulmoner rezerv azalmaktadır. Bizim de çalışmamızdaki yüksek riskli vaka grubunda yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu.

Bu çalışmada yüksek mortalite riskli grupta diyabetik olgu sayısı anlamlı olarak fazlaydı. Yine ex olan olgular incelendiğinde olguların yarısında DM tanısı mevcuttu. Bazı hastalıkların PE gelişiminde risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bunlardan DM, hem fibrinolitik sistem ve koagülasyon sistemindeki trombositlerin aktivasyonu ve adezyonunu arttıran fibrinojen, faktör VII, faktör VIII, faktör XI, faktör XII, kallikrein ve Von Willebrand (vWF) faktörlerinin düzeyini arttırarak tromboza yatkınlık oluşturarak hem de plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyini arttırıp fibrinolizisi bozması ile de koagülasyona yatkınlık oluşturmaktadır (199; 200). Bu şekilde PE riskinin diyabetik hastalarda normal popülasyona göre %27 fazla olduğu bildirilmiştir (201). Piazza ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyabet öyküsü olan hastalarda VTE varlığının komplike klinik seyir olasılığında artış ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (202). Bizim sonuçlarımız da literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızda düşük risk grubunda daha fazla obez olgu mevcuttu, istatistiksel açıdan anlamlıydı ve bu literatür ile uyumluydu. Exitus gelişen olgular içinde obezite tanısı olan olgu yoktu. 1998 ve 2008 yılları arasında PE tanısı olan 203,500 obez hasta, obez olmayan PE vakaları ile mortalite ve diğer erken olumsuz sonuçlar açısından değerlendirilmiş. Hastanede yatan obez hastalarda pulmoner emboli prevalansının obez olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Pulmoner emboli hastalarında ölüm oranı obez hastalarda obez olmayan hastalara göre daha düşüktü ve en büyük etkiler kadınlarda, yaşlı hastalarda ve stabil hastalarda görülmüştü. Bu çalışmada stabil olmayan PE hastaları üzerinde obezitenin çok az etkisi olduğu saptanmıştır (203).

Armand Trousseau tarafınca 1983 yılında tanımlanan Trousseau Sendromu'nda, kanserler ile VTE görülme sıklığı akciğer (%25,6), pankreas (%17,4), mide (%16,8), kolon (%15,2), prostat (%6,5), over/uterus (%6,3), mesane (%2,8), meme (%2) ve böbrek (%0,4) kanserleri şeklinde sıralanmıştır (204; 205). Venöz tromboz özellikle ileri evre kanserlerde daha sık görülür ve alt tip olarak en çok birliktelik adenokarsinomlardadır (206). Müsin sekrete eden adenokarsinomlarda sialik asitin Faktör X'u aktifleştirdiği ve dolayısıyla akciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve over adenokarsinomlarında venöz tromboz riskini artırdığı ortaya konmuştur (207; 208). Çalışmamızda kanser dağılımına bakıldığında

%20,6'sında malignite tanısı mevcuttu. En sık rastlanan kanser türü akciğer kanseri, ikinci sırada ise GİS maligniteleriydi. Mortalite risk gruplarına göre iki grup arasında grupsal anlamlı farklılık yoktu.

Büyük emboliler pulmoner arterlerde ani basınç yükselmesine ve buna bağlı olarak dolaşım kollapsı ile ani ölümlere yol açabilir. Pulmoner arterde meydana gelen tıkanıklık vazoaktif bazı mediatörlerin de açığa çıkmasını sağlayarak sağ ventrikül ard yükünde artma ve pulmoner arter basıncında ani yükselmeye neden olur. Altta yatan bir kardiyopulmoner hastalık varsa, bu durum sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesi için önemli bir faktördür. Sağ ventrikülün, sol ventriküle kıyasla daha ince duvarlı olan yapısı oluşan ani yük karşısında sağ ventrikülün daha kolay dilate olmasına ve sol ventrikülün dolumunda dolayısıyla da kardiyak outputta azalmaya yol açar. Sonuçta koroner perfüzyon azalır, takibinde dolaşımsal kollaps ve şok meydana gelir (3). Bu çalışmada yüksek ve düşük risk grupları arasında SKB açısından anlamlı farklılık mevcuttu. ESC'ye göre mortalite risk gruplarına ayrıldığı zaman orta düşük ve yüksek riskli grupta sistolik kan basıncının diğer gruplara göre daha düşük olduğu izlendi. Bu durum istatistiksel açıdan anlamlı olsa da klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Tüm risk grupları yüksek ve düşük risk grubu olarak iki grupta incelendiğinde ise bu fark ortadan kalkmıştır. Hipotansiyon sonucu gelişen senkop ve baş dönmesi şikâyetleriyle başvuran olgular incelendiğinde sadece bir olguda hipotansiyon mevcuttu. Ancak ex olan 6 olgudan 4'ü baş dönmesi ve senkop semptomlarından biriyle başvurmuştu. PE kliniğinin ilk başlangıcından hastaneye ulaşana kadar geçen süreçte hipotansiyonun düzelmesi, bu olguların içinde tanısız hipertansiyon hastası olma ihtimali ve HT tanısı olan olguların bazal tansiyon değerlerinin bilinmiyor oluşu risk grupları arasında kan basınçları arasındaki farkın anlamsız çıkması sebebi olarak düşünüldü.

PE'li hastalarda miyokard hasarı, troponin I veya T testi ile tespit edilebilmektedir. Kardiyak troponin yüksekliği olan PE olgularında erken dönemde ölümlerin beş kat fazla olduğu bulunmuştur (6). Pozitif sonuçlar, akut PE'de orta düzeyde kısa vadeli mortalite riski ile ilişkilidir. Başvuru sırasında dinamik olarak instabil hastaların dışlanmasından sonra, Troponin negatif hastalara kıyasla TnT pozitif hastalarda 1 yıllık mortalite riskinin iki ila üç kat arttığı bilinmektedir. Bu nedenle, stabil hastalar daha iyi bir genel sağkalım gösterse de troponin bu hastalarda da olumsuz sonuçların yararlı bir belirteci olarak görülmektedir. Bununla birlikte, açıklamalar arasında perfüzyon-ventilasyon uyumsuzluğuna bağlı hipoksemi, düşük debi ve azalmış koroner kan akımının bir sonucu olarak hipoperfüzyon ve ayrıca sağ ventrikülün akut dilatasyonu veya bu faktörlerin bir kombinasyonunun neden

olduğu hücre yaralanması sayılabilir (212). Geleneksel troponinlerin düşük seviyelerinin saptanamaması tanıda yetersizliğe sebep olmaktadır. Bu kısıtlamanın üstesinden gelmek için klinik uygulamada hsTn yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Lankeit ve arkadaşları tarafınca 2010 yılında yapılan akut pulmoner emboli (PE) olan normotansif hastaların risk değerlendirmesinde hsTnT kullanarak başvuru sırasında standart kardiyak troponin T (cTnT) düzeylerinin rolünü değerlendirmek için yapılan çalışmada hsTnT testinin negatif prediktif değerinin standart troponine göre daha iyi olduğu ve %98 duyarlılıkla PE'yi dışlayabildiği gösterilmiştir. Lankeit'in bu çalışmasında hsTnT için mortalite ve majör komplikasyon açısından eşik değeri 14 pg/ml tanımlandı (7). Bu çalışmada biz yüksek risk grubunda hsTnI düzeyinin yüksekliğini anlamlı farklı olarak bulduk.

Mortalite riski yüksek olmayan grupta sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya miyokardiyal hasar (yüksek troponin I/T serum konsantrasyonları) varlığına göre risk saptanabilir (8). Yüksek duyarlılıkta troponin testi kullanan çalışmalar, akut PE'li stabil hastalarda 30 günlük mortalite riski veya majör komplikasyonlar açısından % 100 duyarlılık ve negatif prediktif değer göstermiştir (10).Walter ve arkadaşları tarafınca 2013 yılında yapılan çalışmada, akut PE olgularında serum hsTnI(laboratuvara ait referans değeri >0,1 ng/ml pozitiflik [PDAK7]için anlamlı) ve D-Dimer ölçümleri yapılmış. HsTnI değerleri >0,1 ng/ml olanların, hsTnI düzeyleri <0,1 ng/ml olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek D-Dimer konsantrasyonları ölçüldüğü gösterilmiş (149). 2007 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise PE ile başvuran hastalarda, D-Dimer konsantrasyonunun, tüm nedenlere ve pulmoner emboliye bağlı ölümle ilişkili bağımsız bir öngörücü faktör olduğu, D-Dimer >5000 ng/mL olan yaklaşık beş hastadan birinde mortalite görüldüğü ve toplam ölüm riskinin 2,9 kat artmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (215). Aujesky ve arkadaşlarının yaptığı PE hastalarında 3 aylık mortaliteyi takip eden çalışmada ölen hastalarda, hayatta kalan hastalardan daha yüksek D-Dimer seviyeleri izlenmiştir. Ölümü öngörmede D-Dimer düzeylerinin <1500 µg/l olmasının duyarlılık, özgüllük ve pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %95, %26, %7 ve %99 saptanmıştır. D-Dimer düzeyleri 1500 µg/l'nin altında olan PE hastalarının mortalitesinin çok düşük olduğu belirtilmiştir (216). Çalışmamızda düşük ve yüksek riskli grupta hsTnI ve NT-proBNP ortalamaları arasında anlamlı farklılık vardı. D-Dimer, hsTnI ve NT-proBNP arasında korelasyon incelendiğinde ise yalnızca D-Dimer ile NT-proBNP arasnda korelasyon izlendi.

Şiddet değerlendirmesi, akut PE tedavisinde önemli bir başlangıç adımıdır. PESI'nin, en kapsamlı şekilde yüksek ve düşük mortalite riskindeki hastaları tahmin etmek için yararlı bir araç olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, PESI yaş ve komorbiditelerden büyük ölçüde etkilenir ve PE'den hızla kötüleşen hastaları tahmin etmek için en uygun araç olmayabilir. PESI'nin sağlam bir klinik araç olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, hesaplaması 11 farklı değişkene dayanmaktadır ve bu karmaşıklık klinik uygulamaya yerleştirilmesini zorlaştırabilir. PESI'nin karmaşıklığı, Troponin I gibi kardiyak biyobelirteçleri ve bir sağ kalp disfonksiyon değerlendirmesini içeren daha basit ölçümleri içeren kılavuz değişikliklerine yol açmıştır. 2011 yılında Singanayagam ve arkadaşları yaptığı çalışmada PESI skorunun 30 günlük mortalite tahmini için biyokimyasal belirteçlerden daha iyi performans gösterdiğini, ancak troponin I'nın klinik skora ek tahmin değeri kattığını gösterdiler (213). Moores ve arkadaşları tarafından akut PE'li düşük riskli hastaların seçimi için PESI'ye troponin ölçümü eklemenin hiçbir ek değeri olmadığı gösterildi. Çalışma, ayaktan tedavi için hasta seçiminde PESI'nin troponin I'dan daha yüksek bir tahmin gücüne sahip olduğunu gösterdi (214). Bu çalışmada biz hsTnI'nın PESİ skoru ile tüm olguları içeren grupta anlamlı korelasyona sahip olmadığını tespit ettik. Orta yüksek risk grubundaki hastaların hsTnI ortalaması, yüksek risk grubuna göre daha yüksekti. [PDAK8][Mh9]Bunun sebebi yüksek risk grubundaki olguların daha hızlı semptomatik olması nedeniyle erken hastaneye başvurması olarak düşünüldü. Ancak düşük risk grubunda hsTnI'nın önceden belirlenmiş laboratuvar aralığına göre normal aralıkta olmasına karşın, hsTnI seviyeleri PESİ skoru ile orta düzeyde pozitif yönde korelasyona sahipti. Ancak burada klinik anlamlılık düşünülmedi.

Daha önceki çalışmalarda RV disfonksiyonu varsa, düşük riskli hastaların erken mortalite riskinin daha yüksek olduğu gösterilmektedir (212; 97). Bu çalışmada mortalite riski belirlenmesi maksatlı BTPA bulguları ile sağ boşlukları değerlendirilebilen olgularda ve acil tedavi kararı için EKO gerekli görülmeyen olgularda EKO uygulanmadı. EKO yapılmış olgularda yüksek risk grubundaki hastalarda sağ boşluk anlamlı olarak daha fazla olguda genişti. SPAB ortalamaları arasında hem ESC sınıflamasına göre mortalite yapılan mortalite risk gruplarına göre hem de birleşik olarak bakılan düşük ve yüksek risk grubuna göre anlamlı [PDAK10]farklılık izlendi.

Klipper ve ark. yaptığı çalışmada akut PE'de, PESI sınıfı >3, ciddi RV dilatasyonu ve yüksek BNP ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. PESI skorlaması ile erken risk sınıflandırmasının, ciddi RV dilatasyonunu ekarte etmek için bir yöntem olabileceği öne sürümüştür (217). Düşük NT-proBNP düzeyleri olan PE hastalarında daha düşük hastane içi

komplikasyon oranı ve kısa vadeli prognozun daha iyi olduğu saptanmıştır (218; 219). NT-proBNP düzeyleri düşük olan hastalarda, advers olaylar için NT-proBNP'nin iyi negatif prediktif değeri nedeniyle ekokardiyografinin prognostik değerinin artmayacağı söylenmiştir (220). Bir başka çalışmada, masif olmayan PE'li hastalarda kötü prognozu dışlamada NT-proBNP düzeyinin PESI skorundan daha üstün olabileceği gösterilmiştir. Ancak geniş gruplarda yeni çalışmalar önerilmiştir (221). Bu çalışmada biz yüksek riskli grupta NT-proBNP test sonucunun düşük risk grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk.

PE tanısında pulmoner arter BT Anjiografi artık altın standart olarak kabul edilmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada BTPA ile PE tanısı konulan hastaların klinik ve radyolojik özelliklerinin belirlenmesi ve BTPA'da trombüs yerleşim yeri ile klinik, laboratuvar ve radyolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Derin ven trombozu saptanan ve saptanmayanlar arasında trombüs yeri bakımından farklılık gözlenmediği, trombüsün hastaların üçte birinde ana pulmoner arterlerde yerleştiği, trombüsün proksimal yerleşimiyle operasyon, kanser öyküsü, senkop geçirme arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Trunkus pulmonaliste trombüsü olan hastaların D-Dimer düzeylerinin diğerlerine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Daha önce yapılan bir çalışma analizinde olgularda tek taraflı sağ pulmoner arter embolisinin sol pulmoner arter embolisine göre daha fazla olduğu tespit edilmiş ancak çalışma dizaynına göre bu konu üzerinde durulmamıştır (222). Embolinin anatomik dağılımı açısından gruplar arasında farklılık vardı. Yüksek riskli grupta daha fazla ana pulmoner arter embolisi mevcuttu. Alt gruplar incelendiğinde bu farkın bilateral ana pulmoner arter embolisinde daha belirgin olduğu izlendi. Tek taraflı ana pulmoner arter embolisi sağ pulmoner arterde daha fazlaydı. Düşük risk grubunda ise daha çok segmenter/lober emboli mevcuttu.

Daha önce yapılan bir çalışmada hastanede teşhis edilen veya toplum içinde tedavi edilen solunum yolu, üriner sistem, deri, karın içi ve bakteriyemik enfeksiyonlar, iki kattan daha fazla artmış VTE riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki, enfeksiyonun başlangıcından sonraki ilk 2 hafta içinde daha güçlüyken, daha sonra yavaş yavaş azaldığı tespit edilmiştir (226). Bizim olgularımızın 1- 3 aylık takibinde 6 olgu hayatını kaybetmişti. Bu olguların dördü literatüre benzer şekilde başvuru sırasında bir enfeksiyona sahipti. Olguların 3' ünde yatışında üriner sistem enfeksiyonu, birinde pnömoni mevcuttu. Ancak başlangıçtaki gözlenen bu enfeksiyonlar başarılı bir şekilde tedavi edilmiş ve hastalar taburcu edilmişti. Hayatını kaybeden 6 olgunun yaş ortalaması 76,6 idi. Dört olguda KAH, 2 olguda malignite (meme, kranial) tanısı mevcuttu. Bu 6 hasta ilk yatıştan sonra stabil şekilde taburcu olmalarına karşın hastaların 4'ünün tekrar yeni enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışları olmuştu. Biri

malignitesinin progrese olması üzerine klinik durumunda kötüleşme nedeniyle (yaklaşık 3 ay sonra) acil servise, diğeri ise bilinmeyen nedenle (yaklaşık 5 ay sonra) hastane dışında hayatını kaybetmişti. Bu yatışları PE tanısından en az 1 ay sonrasında gerçekleşmişti. Ex olan olgulardan biri dışında diğerleri yüksek mortalite riskine sahipti. Biri ise NT-proBNP yüksek hsTnI negatif olması üzerine orta düşük risk grubuna alınmıştı. hsTnI normal olan ancak exitus gelişen olgu BTPA'da bilateral ana pulmoner arterlerden segmeter arterlere ulaşan PE ile takip edilmişti. PE'ye bağlı hastane yatışından sonra klinik iyileşme olmuş uzun süreli oksijen tedavisi ile taburcu olmuştu. Ancak takibinde olgu 1 ay sonra nazokomiyal enfeksiyon ile yoğun bakıma alınmış ve hayatını kaybetmişti. Bir diğer hsTnI yüksek ancak NT-proBNP normal olan olgunun ise masif PE kliniği ile gelmesi ve BTPA da sağ ana pulmoner arterde tam tıkanma izlenmesi üzerine girişimsel radyoloji kliniğince kateter ile tromboliz uygulanmıştı. Bu sebeple ilk bakılan laboratuvar tetkikleri trombolitik tedavi sonrasına aitti. NT-proBNP değeri normaldi. Bu hasta takibinde 3 ay sonra pnömosepsis ile hayatını kaybetmiştir. Diğer bir olguda ise metastatik (kemik, intrakranial) meme kanseri, üriner sistem enfeksiyonu mevcuttu. Ancak taburculuk sonrası 2. ayında olgu pnömosepsis kliniği ile takip edilmiş ve yaşamını yitirmişti. Olgulardan ikisinde ek enfeksiyon odağı yoktu. İlkinin PE nedenli yatışı sağlıklı şekilde taburculuk ile sonuçlanmıştı. Ancak ölüm sebebine yönelik verilere ulaşılamamıştır. Mortalite gelişen grupta olgu sayısı düşük olması nedeniyle risk gruplarına göre p değeri verilememiştir. Ancak düşük risk, yüksek risk ve ex olan olgu grubu arasındaki hsTnI ve NT-proBNP karşılaştırmasına bakıldığında ex olan olgu grubunun yüksek riskli gruba göre hsTnI değeri 2 kata yakın yüksekti. Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar hsTnI'nın bir mortalite belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Bunun için daha geniş olgu serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak;

- Bu çalışmada hsTnI'nın PE'de hastalığın ağırlığını belirlemede diğer risk belirteçlerine benzer şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir ($p<0,05$).
- Nt-proBNP ortalaması yüksek mortalite risk grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$[PDAK11]). Ancak ex olan olgular ve yüksek risk grubu karşılaştırmasında hsTnI'ya benzer yükseklik görülmedi.
- EKO'da sağ boşluk genişliği ve sPAB açısından yapılan analizde düşük ve yüksek mortalite risk grupları arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,05$).

- Diyabetes Mellitus olgusu yüksek mortalite riskli grupta daha yüksek bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi(p>0,05). Ex olan olgu grubunun yarısı DM tanısına sahipti.
- Korelasyon analizinde NT-proBNP ile D-Dimer arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon tespit edilmiştir ($r$ = 0,320, $p$ < 0,05). Ancak hsTnI ile D-Dimer ve hsTnI ile NT-proBNP arasında korelasyon izlenmemiştir.
- PESİ ile hsTnI arasında tüm çalışma grubunda korelasyonu yoktu. Ancak düşük risk grubunda PESI ile hsTnI arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon vardı (r= 0,328, p=0,019).
- Kanser varlığı mortalite grupları arasında anlamlı farka sahip değildi. Ancak ex olan 2 olgunun malignitesi mevcuttu. Bu vakaların 30 günden sonra yaşamını yitirmesi nedeniyle kanser öyküsünün geç dönem mortalitede etkili olabileceği düşünüldü.
- Ex olan olgu sayısı ve tüm çalışma grubundaki olgu sayısındaki yetersizlik nedeniyle çalışmada mortalite karşılaştırılamadı.

# 6. KISITLAMALAR

Bu çalışma retrospektif planlanmış olması nedeniyle bazı verilerde kayıplar yaşanmıştır. Ayrıca troponin yüksekliğine neden olabilecek akut koroner sendrom şüphesi olanlar, kalp yetmezliği öyküsü olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar, akut serebrovasküler olay olan hastaların çalışma dışı bırakılması, PESI skorunun düşük çıkmasına sebep olduğu gibi, troponinin düzeylerinin beklenen seviyelerde saptanmasına da engel bir faktör olmuştur.

Yüksek risk grubunda yer alan çoğu olgu, hastane başvurusundan önce senkop/presenkop kliniğini tarif etmektedir. Olguların semptom başlangıcı ile hastane başvurusu arasında geçen sürenin bilinmemesi hemodinamik instabilitenin ilk muayene esnasında tespit edilememesine sebep olabilir. Gruplar arasında SKB açısından fark olmasına rağmen yüksek risk grubunda TA ortalaması normal sınırlar içindeydi. Bu durumla ilgili

olarak hastaların semptom süresi ve hastaneye ulaşana kadar geçen sürenin öğrenilmesi, 112 tarafınca alınan ilk vital bulguların saptanmasıyla farklı sonuçlar elde edilebilir.

Biz bu çalışmada sadece PE'ye bağlı gelişen hemodinamik instabilite ve hsTnI pozitifliğini değerlendirmeyi planlayarak, kapak hastalığı olan, akut koroner sendrom ve tanılı kalp yetmezliği olgularını çalışma dışında tuttuk. Ancak bilinen bir gerçek ki bu olgularda PE daha mortal seyretmektedir. Bu açıdan çalışmamızda mortalite normal PE popülasyonuna göre daha düşük olabilir. Bu nedenle, tüm hasta popülasyonlarının dahil edildiği karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

# KAYNAKÇA


1. Raskob, G. E., Angchaisuksiri, P., Blanco, A. N., Buller, H., Gallus, A., Hunt, B. J., ... & Weitz, J. I. (2014). Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *34*(11), 2363-2371.

2. Wendelboe, A. M., & Raskob, G. E. (2016). Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circulation research*, *118*(9), 1340-1347.

3. Shopp, J. D., Stewart, L. K., Emmett, T. W., & Kline, J. A. (2015). Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*, *22*(10), 1127-1137.

4. Rodger, M. A., Carrıer, M., Jones, G. N., Rasulı, P., Raymond, F., Djunaedı, H., & Wells, P. S. (2000). Diagnostic Value Of Arterial Blood Gas Measurement İn Suspected Pulmonary Embolism. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, *162*(6), 2105-2108.

5. Geibel, A., Zehender, M., Kasper, W., Olschewski, M., Klima, C., & Konstantinides, S. V. (2005). Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, *25*(5), 843-848.

6. Becattini, C., Vedovati, M. C., & Agnelli, G. (2007). Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*, *116*(4), 427-433.

7. Lankeit, M., Friesen, D., Aschoff, J., Dellas, C., Hasenfuß, G., Katus, H., ... & Giannitsis, E. (2010). Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *European heart journal*, *31*(15), 1836-1844.

8. Authors/Task Force Members, Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D., ... & Spyropoulos, A. C. (2014). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*, *35*(43), 3033-3080.

9. Janata, K. M., Leitner, J. M., Holzer-Richling, N., Janata, A., Laggner, A. N., & Jilma, B. (2009). Troponin T predicts in-hospital and 1-year mortality in patients with pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, *34*(6), 1357-1363.

10. Lankeit, M., Jiménez, D., Kostrubiec, M., Dellas, C., Hasenfuss, G., Pruszczyk, P., & Konstantinides, S. (2011). Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*, *124*(24), 2716-2724.

11. Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., ... & Jaffe, A. S. (2010). Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European heart journal*, *31*(18), 2197-2204.

12. Heit, J. A. (2008). The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *28*(3), 370-372.

13. Cohen, A. T., Agnelli, G., Anderson, F. A., Arcelus, J. I., Bergqvist, D., Brecht, J. G., ... & VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE. (2007). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thrombosis and haemostasis*, *98*(10), 756-764.

14. Anderson Jr, F. A., & Spencer, F. A. (2003). Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, *107*(23_suppl_1), I-9.

15. Rogers, M. A., Levine, D. A., Blumberg, N., Flanders, S. A., Chopra, V., & Langa, K. M. (2012). Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*, *125*(17), 2092-2099.

16. Wendelboe, A. M., & Raskob, G. E. (2016). Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circulation research*, *118*(9), 1340-1347.

17. Wiener, R. S., Schwartz, L. M., & Woloshin, S. (2011). Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Archives of internal medicine*, *171*(9), 831-837..

18. Kempny, A., McCabe, C., Dimopoulos, K., Price, L. C., Wilde, M., Limbrey, R., ... & Wort, S. J. (2019). Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015. *International journal of cardiology*, *277*, 229-234..

19. Mastroiacovo, D., Dentali, F., Di Micco, P., Maestre, A., Jiménez, D., Soler, S., ... & Monreal, M. (2019). Rate and duration of hospitalisation for acute pulmonary embolism in the real-world clinical practice of different countries: analysis from the RIETE registry. *European Respiratory Journal*, *53*(2).

20. Willich, S. N., Chuang, L. H., van Hout, B., Gumbs, P., Jimenez, D., Kroep, S., ... & Cohen, A. (2018). Pulmonary embolism in Europe-Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work. *Thrombosis research*, *170*, 181-191.

21. Cushman, M. (2007, April). Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. In *Seminars in hematology* (Vol. 44, No. 2, pp. 62-69). WB Saunders.

22. Dentali, F., Manfredini, R., & Ageno, W. (2009). Seasonal variability of venous thromboembolism. *Current opinion in pulmonary medicine*, *15*(5), 403-407.

23. Dalen, J. E., & Alpert, J. S. (1975). Natural history of pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases*, *17*(4), 259-270.

24. Barritt, D. W., & Jordan, S. C. (1961). Clinical features of pulmonary embolism. *The Lancet*, *277*(7180), 729-733.

25. Nijkeuter, M., Söhne, M., Tick, L. W., Kamphuisen, P. W., Kramer, M. H., Laterveer, L., ... & Huisman, M. V. (2007). The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest*, *131*(2), 517-523.

26. Cushman, M., Tsai, A. W., White, R. H., Heckbert, S. R., Rosamond, W. D., Enright, P., & Folsom, A. R. (2004). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*, *117*(1), 19-25..

27. Ateş, D. Y., & Arseven, D. O. Venöz Tromboembolizm Olgularında Nüks Gelişimini Ve Kanama.

28. Cushman, M. (2007, April). Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. In *Seminars in hematology* (Vol. 44, No. 2, pp. 62-69). WB Saunders.

29. Shrivastava, S., Ridker, P. M., Glynn, R. J., Goldhaber, S. Z., Moll, S., Bounameaux, H., ... & Cushman, M. (2006). D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *4*(6), 1208-1214.

30. Lehnert, P., Lange, T., Møller, C. H., Olsen, P. S., & Carlsen, J. (2018). Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thrombosis and haemostasis*, *118*(03), 539-546.

31. Jiménez, D., de Miguel-Díez, J., Guijarro, R., Trujillo-Santos, J., Otero, R., Barba, R., ... & RIETE investigators. (2016). Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *Journal of the American College of Cardiology*, *67*(2), 162-170.

32. Nieto, J. A., Vicente, J. A., Prieto, L. M., Jiménez, D., Bikdeli, B., Rivas, A., ... & RIETE Investigators. (2018). Thirty-day outcomes in patients with acute pulmonary embolism who discontinued anticoagulant therapy before 90 days. *American heart journal*, *206*, 1-10.

33. Barco, S., Schmidtmann, I., Ageno, W., Bauersachs, R. M., Becattini, C., Bernardi, E., ... & Lankeit, M. (2020). Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *European heart journal*, *41*(4), 509-518.

34. Meyer, G., Vicaut, E., Danays, T., Agnelli, G., Becattini, C., Beyer-Westendorf, J., ... & Konstantinides, S. V. (2014). Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N engl j med*, *370*, 1402-1411.

35. Jiménez, D., Bikdeli, B., Barrios, D., Quezada, A., Del Toro, J., Vidal, G., ... & RIETE investigators. (2018). Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism. *International journal of cardiology*, *269*, 327-333.

36. Hwang, H. G., Kim, Y. K., Kim, M. S., Lim, G. I., & Schulman, S. (2020). Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Patients with Infectious Disease. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, *83*(3), 255.

37. Keller, K., Hobohm, L., Ebner, M., Kresoja, K. P., Münzel, T., Konstantinides, S. V., & Lankeit, M. (2020). Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *European heart journal*, *41*(4), 522-529.

38. Dickson, B. C. (2004). Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. *Univ Toronto Med J*, *81*(3), 166-171.

39. Ageno, W., Haas, S., Weitz, J. I., Goldhaber, S. Z., Turpie, A. G., Goto, S., ... & Kakkar, A. K. (2019). Characteristics and management of patients with venous thromboembolism: the GARFIELD-VTE registry. *Thrombosis and haemostasis*, *119*(02), 319-327.

40. Einstein–PE Investigators. (2012). Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *New England journal of medicine*, *366*(14), 1287-1297.

41. Raskob, Gary e., et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. New england journal of medicine, 2018, 378.7: 615-624.

42. Mahé, I., Chidiac, J., Bertoletti, L., Font, C., Trujillo-Santos, J., Peris, M., ... & Reis, A. (2017). The clinical course of venous thromboembolism may differ according to cancer site. *The American journal of medicine*, *130*(3), 337-347.

43. Sweetland, S., Beral, V., Balkwill, A., Liu, B., Benson, V. S., Canonico, M., ... & Million Women Study Collaborators1. (2012). Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *10*(11), 2277-2286.

44. Blanco-Molina, Á., Rota, L., Di Micco, P., Brenner, B., Trujillo-Santos, J., Ruiz-Gamietea, A., ... & RIETE investigators. (2010). Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thrombosis and haemostasis*, *103*(02), 306-311.

45. Lidegaard, Ø., Nielsen, L. H., Skovlund, C. W., Skjeldestad, F. E., & Løkkegaard, E. (2011). Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *Bmj*, *343*.

46. Corte, T. J., Wells, A. U., Nicholson, A. G., Hansell, D. M., & Wort, S. J. (2011). Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review. *Respirology*, *16*(1), 69-77.

47. Hobohm, L., Becattini, C., Konstantinides, S. V., Casazza, F., & Lankeit, M. (2020). Validation of a fast prognostic score for risk stratification of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Clinical Research in Cardiology*, *109*(8), 1008-1017.

48. Wu, O. (2005). Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gender medicine*, *2*, S18-S27.

49. Yang, G., & Christine De Staercke, W. (2012). The effects of obesity on venous thromboembolism: a review. *Open journal of preventive medicine*, *2*(4), 499.

50. Arrigo, M., & Huber, L. C. (2020). Pulmonary Embolism and Heart Failure: A Reappraisal. *Cardiac Failure Review*, *7*.

51. Monreal, M., Del Campo, R., & Papadakis, E. (2012). Thrombophilia and venous thromboembolism: RIETE experience. *Best practice & research Clinical haematology*, *25*(3), 285-294.

52. Bagot, C. N., & Arya, R. (2008). Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*, *143*(2), 180-190.

53. Zimmerman, M. C., Lazartigues, E., Sharma, R. V., & Davisson, R. L. (2004). Hypertension caused by angiotensin II infusion involves increased superoxide production in the central nervous system. *Circulation research*, *95*(2), 210-216.

54. Nakos, G., Kitsiouli, E. I., & Lekka, M. E. (1998). Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *158*(5), 1504-1510.

55. Smulders, Y. M. (2000). Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovascular research*, *48*(1), 23-33.

56. Lankhaar, J. W., Westerhof, N., Faes, T. J., Marques, K. M., Marcus, J. T., Postmus, P. E., & Vonk-Noordegraaf, A. (2006). Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *291*(4), H1731-H1737.

57. McIntyre, K. M., & Sasahara, A. A. (1971). The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *The American journal of cardiology*, *28*(3), 288-294.

58. Arseven, O., Sevinç, C., Alataş, F., Ekim, N., Erkan, L., & Fındık, S. (2009). Türk Toraks Derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşı raporu. *Türk Toraks Dergisi*, *10*(11), 1-49.

59. Thompson, B. T., & Kabrhel, C. (2018). Overview of acute pulmonary embolism in adults. *UpToDate, Waltham MA*.

60. Marcus, J. T., Gan, C. T. J., Zwanenburg, J. J., Boonstra, A., Allaart, C. P., Götte, M. J., & Vonk-Noordegraaf, A. (2008). Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *Journal of the American College of Cardiology*, *51*(7), 750-757.

61. Mauritz, G. J., Marcus, J. T., Westerhof, N., Postmus, P. E., & Vonk-Noordegraaf, A. (2011). Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart*, *97*(6), 473-478.

62. Stein, P. D., Terrin, M. L., Hales, C. A., Palevsky, H. I., Saltzman, H. A., Thompson, B. T., & Weg, J. G. (1991). Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*, *100*(3), 598-603.

63. Jandík, J., Endrys, J., Řehulová, E., Mráz, J., Sedláček, J., & Geest, H. D. (1993). Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. *Cardiovascular research*, *27*(6), 1076-1083.

64. Harjola, V. P., Mebazaa, A., Čelutkienė, J., Bettex, D., Bueno, H., Chioncel, O., ... & Konstantinides, S. (2016). Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*, *18*(3), 226-241.

65. Stein, P. D., & Henry, J. W. (1995). Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*, *108*(4), 978-981.

66. Pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşı raporu. İstanbul,

67. Kokturk, N., Oguzulgen, I. K., Demir, N., Demirel, K., & Ekim, N. (2005). Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circulation Journal*, *69*(8), 981-986.

68. Burgan, H., Akdeniz, Y. S., İpekci, A., Çakmak, F., Tutar, O., & İkizceli, İ. Acil Serviste Pulmoner Tromboemboli Şüphesinde Years Ve Wells Tanı Kriterlerinin Etkinliği. *Phoenix Medical Journal*, *3*(1), 35-39.

69. Konstantinides, S. (2008). Acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, *359*(26), 2804-2813.

70. Burt, C. W., & McCaig, L. F. (2005). National hospital ambulatory medical care survey: 2003 emergency department summary.

71. Ishaaya, E., & Tapson, V. F. (2020). Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Research*, *9*.

72. Victor F. , Ishaaya, Ella Ve Tapson, Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. F1000research, 2020, 9.

73. Authors/Task Force Members, Torbicki, A., Perrier, A., Konstantinides, S., Agnelli, G., Galiè, N., ... & Vachiery, J. L. (2008). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, *29*(18), 2276-2315.

74. Jimenez, D., Aujesky, D., Diaz, G., Monreal, M., Otero, R., Marti, D., ... & Yusen, R. D. (2010). Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *181*(9), 983-991.

75. Akkoçlu, A., Çavdar, T., Arseven, O., Alper, D., Ekim, N., Gözü, O., ... & Yıldırım, N. (2001). Pulmoner tromboembolide klinik ve laboratuar bulguları, tanı yaklaşımı. *Pulmoner tromboemboli*, *1*, 2001-95.

76. Kearon, C., Kahn, S. R., Agnelli, G., Goldhaber, S., Raskob, G. E., & Comerota, A. J. (2008). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, *133*(6), 454S-545S.

77. Le Gal, G., Testuz, A., Righini, M., Bounameaux, H., & Perrier, A. (2005). Reproduction of chest pain by palpation: diagnostic accuracy in suspected pulmonary embolism. *Bmj*, *330*(7489), 452-453.

78. Kline, J. A., Courtney, D. M., Kabrhel, C., Moore, C. L., Smithline, H. A., Plewa, M. C., ... & Nordenholz, K. (2008). Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *6*(5), 772-780.

79. Fesmire, F. M., Brown, M. D., Espinosa, J. A., Shih, R. D., Silvers, S. M., Wolf, S. J., & Decker, W. W. (2011). Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with suspected pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine*, *57*(6), 628-652.

80. Stein, P. D., Terrin, M. L., Hales, C. A., Palevsky, H. I., Saltzman, H. A., Thompson, B. T., & Weg, J. G. (1991). Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*, *100*(3), 598-603.

81. Elliott, C. G., Goldhaber, S. Z., Visani, L., & DeRosa, M. (2000). Chest radiographs in acute pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*, *118*(1), 33-38.

82. Pollack, C. V., Schreiber, D., Goldhaber, S. Z., Slattery, D., Fanikos, J., O'Neil, B. J., ... & Kline, J. A. (2011). Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(6), 700-706.

83. Abul, Y., Ozsu, S., Karakurt, S., Ozben, B., Durmus, I., Toprak, A., ... & Celikel, T. (2013). Prediction of right ventricular dysfunction from radiographic estimates of right descending pulmonary artery in hemodynamically stable pulmonary embolism patients. *Cardiology journal*, *20*(2), 184-189.

84. Worsley, D. F., Alavi, A., Aronchick, J. M., Chen, J. T., Greenspan, R. H., & Ravin, C. E. (1993). Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology*, *189*(1), 133-136.

85. Türk toraks Derneği, Pulmoner emboli tanı ve uzlaşı raporu . 2021.

86. Co, I., Eilbert, W., & Chiganos, T. (2017). New electrocardiographic changes in patients diagnosed with pulmonary embolism. *The Journal of emergency medicine*, *52*(3), 280-285.

87. Shopp, J. D., Stewart, L. K., Emmett, T. W., & Kline, J. A. (2015). Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*, *22*(10), 1127-1137..

88. Shopp, J. D., Stewart, L. K., Emmett, T. W., & Kline, J. A. (2015). Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*, *22*(10), 1127-1137..

89. Bova, C., Greco, F., Misuraca, G., Serafini, O., Crocco, F., Greco, A., & Noto, A. (2003). Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*, *21*(3), 180-183..

90. Bova, C., Greco, F., Misuraca, G., Serafini, O., Crocco, F., Greco, A., & Noto, A. (2003). Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*, *21*(3), 180-183.

91. Kurzyna, M., Torbicki, A., Pruszczyk, P., Burakowska, B., Fijałkowska, A., Kober, J., ... & Wawrzyńska, L. (2002). Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler

echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*, *90*(5), 507-511.

92. Pruszczyk, P., Goliszek, S., Lichodziejewska, B., Kostrubiec, M., Ciurzyński, M., Kurnicka, K., ... & Wyzgal, A. (2014). Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *7*(6), 553-560..

93. Lobo, J. L., Holley, A., Tapson, V., Moores, L., Oribe, M., Barron, M., ... & PROTECT and the RIETE investigators. (2014). Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *12*(7), 1020-1027..

94. Frémont, B., Pacouret, G., Jacobi, D., Puglisi, R., Charbonnier, B., & de Labriolle, A. (2008). Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*, *133*(2), 358-362.

95. Barrios, D., Rosa-Salazar, V., Jiménez, D., Morillo, R., Muriel, A., Del Toro, J., ... & Monreal, M. (2016). Right heart thrombi in pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, *48*(5), 1377-1385..

96. Stein, P. D., Henry, J. W., & Gottschalk, A. (1999). Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*, *210*(3), 689-691.

97. Barrios, D., Morillo, R., Lobo, J. L., Nieto, R., Jaureguizar, A., Portillo, A. K., ... & PROTECT investigators. (2017). Assessment of right ventricular function in acute pulmonary embolism. *American heart journal*, *185*, 123-129.

98. Mansencal, N., Attias, D., Caille, V., Desperramons, J., Guiader, J., El Hajjam, M., ... & Dubourg, O. (2011). Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *European radiology*, *21*(2), 240-245.

99. Casazza, F., Becattini, C., Guglielmelli, E., Floriani, I., Morrone, V., Caponi, C., ... & Pignataro, L. (2014). Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary Embolism. *Thrombosis and haemostasis*, *111*(01), 53-57.

100. Pruszczyk, P., Torbicki, A., Kuch-Wocial, A., Chlebus, M., Miśkiewicz, Z. C., & Jedrusik, P. (1995). Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *European heart journal*, *16*(4), 534-538.

101. Pruszczyk, P., Torbicki, A., Kuch-Wocial, A., Szulc, M., & Pacho, R. (2001). Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*, *85*(6), 628-634.

102. Guérin, L., Couturaud, F., Parent, F., Revel, M. P., Gillaizeau, F., Planquette, B., ... & Sanchez, O. (2014). Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*, *112*(09), 598-605.

103. Remy-Jardin, M., Remy, J., Wattinne, L., & Giraud, F. (1992). Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique--comparison with pulmonary angiography. *Radiology*, *185*(2), 381-387.

104. Den Exter, P. L., Klok, F. A., & Huisman, M. V. (2012). Diagnosis of pulmonary embolism: Advances and pitfalls. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, *25*(3), 295-302.

105. Mayo, J. R., Remy-Jardin, M., Müller, N. L., Remy, J., Worsley, D. F., Hossein-Foucher, C., ... & Brown, M. J. (1997). Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology*, *205*(2), 447-452.

106. Trowbridge, R. L., Araoz, P. A., Gotway, M. B., Bailey, R. A., & Auerbach, A. D. (2004). The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patients with suspected pulmonary embolism. *The American journal of medicine*, *116*(2), 84-90.

107. Carrier, M., Righini, M., Wells, P. S., Perrier, A., Anderson, D. R., Rodger, M. A., ... & Le Gal, G. (2010). Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *8*(8), 1716-1722.

108. Stein, P. D., Fowler, S. E., Goodman, L. R., Gottschalk, A., Hales, C. A., Hull, R. D., ... & Woodard, P. K. (2006). Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, *354*(22), 2317-2327.

109. Hutchinson, B. D., Navin, P., Marom, E. M., Truong, M. T., & Bruzzi, J. F. (2015). Overdiagnosis of pulmonary embolism by pulmonary CT angiography. *American Journal of Roentgenology*, *205*(2), 271-277.

110. Klok, F. A., Mos, I. C., Kroft, L. J., de Roos, A., & Huisman, M. V. (2011). Computed tomography pulmonary angiography as a single imaging test to rule out pulmonary embolism. *Current opinion in pulmonary medicine*, *17*(5), 380-386.

111. Merten, G. J., Burgess, W. P., Gray, L. V., Holleman, J. H., Roush, T. S., Kowalchuk, G. J., ... & Kennedy, T. P. (2004). Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *Jama*, *291*(19), 2328-2334.

112. Walker, C. M., Chung, J. H., & Reddy, G. P. (2012). Septal bounce. *J Thorac Imaging*, *27*(1), W1.

113. Oliver, T. B., Reid, J. H., & Murchison, J. T. (1998). Interventricular septal shift due to massive pulmonary embolism shown by CT pulmonary angiography: an old sign revisited. *Thorax*, *53*(12), 1092-1094..

114. Collomb, D., Paramelle, P. J., Calaque, O., Bosson, J. L., Vanzetto, G., Barnoud, D., ... & Ferretti, G. (2003). Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *European Radiology*, *13*(7), 1508-1514.

115. Lim, K. E., Chan, C. Y., Chu, P. H., Hsu, Y. Y., & Hsu, W. C. (2005). Right ventricular dysfunction secondary to acute massive pulmonary embolism detected by helical computed tomography pulmonary angiography. *Clinical imaging*, *29*(1), 16-21.

116. Quiroz, R., Kucher, N., Schoepf, U. J., Kipfmueller, F., Solomon, S. D., Costello, P., & Goldhaber, S. Z. (2004). Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation*, *109*(20), 2401-2404.

117. Lu, M. T., Cai, T., Ersoy, H., Whitmore, A. G., Levit, N. A., Goldhaber, S. Z., & Rybicki, F. J. (2009). Comparison of ECG-gated versus non-gated CT ventricular measurements in thirty patients with acute pulmonary embolism. *The international journal of cardiovascular imaging*, *25*(1), 101-107.

118. Revel, M. P., Sanchez, O., Couchon, S., Planquette, B., Hernigou, A., Niarra, R., ... & Chatellier, G. (2012). Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP'study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *10*(5), 743-750.

119. Sanchez, O.,Revel, M. P., Couchon, S., Planquette, B., Hernigou, A., Niarra, R., ... & Chatellier, G. (2012). Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP'study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *10*(5), 743-750.

120. Stein, P. D., Chenevert, T. L., Fowler, S. E., Goodman, L. R., Gottschalk, A., Hales, C. A., ... & Woodard, P. K. (2010). Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Annals of internal medicine*, *152*(7), 434-443.

121. Zhou, M., Hu, Y., Long, X., Liu, D., Liu, L., Dong, C., ... & Kong, X. (2015). Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *13*(9), 1623-1634.

122. Gupta, A., Frazer, C. K., Ferguson, J. M., Kumar, A. B., Davis, S. J., Fallon, M. J., ... & Cala, L. A. (1999). Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology*, *210*(2), 353-359.

123. Pioped Investigators. (1990). Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *Jama*, *263*(20), 2753-2759.

124. Van Es, J., Douma, R. A., Hezemans, R. E., Penaloza, A., Motte, S., Erkens, P. G., ... & Kamphuisen, P. W. (2015). Accuracy of X-ray with perfusion scan in young patients with suspected pulmonary embolism. *Thrombosis research*, *136*(2), 221-224.

125. Roach, P. J., Bailey, D. L., & Harris, B. E. (2008, November). Enhancing lung scintigraphy with single-photon emission computed tomography. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 38, No. 6, pp. 441-449). WB Saunders.

126. Gutte, H., Mortensen, J., Jensen, C. V., Johnbeck, C. B., von der Recke, P., Petersen, C. L., ... & Kjær, A. (2009). Detection of pulmonary embolism with combined ventilation–perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *Journal of Nuclear Medicine*, *50*(12), 1987-1992.

127. Roach, P. J., Gradinscak, D. J., Schembri, G. P., Bailey, E. A., Willowson, K. P., & Bailey, D. L. (2010, November). Spect/ct in v/q scanning. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 40, No. 6, pp. 455-466). WB Saunders.

128. Mortensen, J., & Gutte, H. (2014). SPECT/CT and pulmonary embolism. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *41*(1), 81-90.

129. Goodacre, S., Sampson, F., Thomas, S., van Beek, E., & Sutton, A. (2005). Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC medical imaging*, *5*(1), 1-13.

130. Uresandi, F., Blanquer, J., Conget, F., De Gregorio, M. A., Lobo, J. L., Otero, R., ... & Morales, P. (2004). Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*, *40*(12), 580-594.

131. Weg, J. G., & Froehlich, J. B. (1998). Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*, *128*(3), 243.

132. Le Gal, G., Righini, M., Sanchez, O., Roy, P. M., Baba-Ahmed, M., Perrier, A., & Bounameaux, H. (2006). A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thrombosis and haemostasis*, *95*(06), 963-966.

133. Cogo, A., Lensing, A. W., Koopman, M. M., Piovella, F., Siragusa, S., Wells, P. S., ... & Prandoni, P. (1998). Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Bmj*, *316*(7124), 17-20.

134. Da Costa Rodrigues, J., Alzuphar, S., Combescure, C., Le Gal, G., & Perrier, A. (2016). Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *14*(9), 1765-1772.

135. Nazerian, P., Volpicelli, G., Gigli, C., Lamorte, A., Grifoni, S., & Vanni, S. (2018). Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Internal and emergency medicine*, *13*(4), 567-574.

136. Riedel, M. (2003). Pulmonary embolic disease. *Respiratory Medicine. London, Saunders*, 1711-58.

137. Page, P. (2006). Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama*, *295*(2), 172-179.

138. Righini, M., Van Es, J., Den Exter, P. L., Roy, P. M., Verschuren, F., Ghuysen, A., ... & Le Gal, G. (2014). Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Jama*, *311*(11), 1117-1124.

139. Worsley, D. F., & Alavi, A. (1995). Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. *Journal of Nuclear Medicine*, *36*(12), 2380-2387.

140. Ataoğlu, U. D. H. E., & Yılmaz, F. Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Prokalsitonin Düzeylerinin Mortalite İle İlişkisi.

141. Pruszczyk, P., Bochowicz, A., Torbicki, A., Szulc, M., Kurzyna, M., Fijałkowska, A., & Kuch-Wocial, A. (2003). Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*, *123*(6), 1947-1952.

142. Bajaj, A., Saleeb, M., Rathor, P., Sehgal, V., Kabak, B., & Hosur, S. (2015). Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart & Lung*, *44*(4), 327-334.

143. Kaeberich, A., Seeber, V., Jiménez, D., Kostrubiec, M., Dellas, C., Hasenfuß, G., ... & Lankeit, M. (2015). Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, *45*(5), 1323-1331.

144. Apple, F. S., Collinson, P. O., & IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. (2012). Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clinical chemistry*, *58*(1), 54-61.

145. Jaffe, A. S. (2011). The 10 commandments of troponin, with special reference to high sensitivity assays. *Heart*, *97*(11), 940-946.

146. Bonaca, M., Scirica, B., Sabatine, M., Dalby, A., Spinar, J., Murphy, S. A., ... & Morrow, D. A. (2010). Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. *Journal of the American College of Cardiology*, *55*(19), 2118-2124.

147. Al-Saleh, A., Alazzoni, A., Al Shalash, S., Ye, C., Mbuagbaw, L., Thabane, L., & Jolly, S. S. (2014). Performance of the high-sensitivity troponin assay in diagnosing acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *CMAJ open*, *2*(3), E199.

148. Ebner, M., Guddat, N., Keller, K., Merten, M. C., Lerchbaumer, M. H., Hasenfuß, G., ... & Lankeit, M. (2020). High-sensitivity troponin I for risk stratification in normotensive pulmonary embolism. *ERJ open research*, *6*(4).

149. Walter, T., Apfaltrer, P., Weilbacher, F., Meyer, M., Schoenberg, S. O., Fink, C., & Gruettner, J. (2013). Predictive value of high-sensitivity troponin I and D-dimer assays for adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Experimental and therapeutic medicine*, *5*(2), 586-590.

150. Newby, L. K., Ohman, E. M., & Christenson, R. H. (1998). The role of troponin and other markers for myocardial necrosis in risk stratification. *Acute coronary syndromes*.

151. Şahin, H. (2013). *Noninvaziv mekanik ventilatöre bağlı hastalarda iskemi belirteçlerinin değerlendirilmesi* (Master's thesis, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

152. Roberts, R., Ambos, H. D., & Sobel, B. E. (1983). Estimation of infarct size with MB rather than total CK. *International journal of cardiology*, *2*(5-6), 479-489.

153. Sonsuz, A. Karaciğer Fonksiyon Bozukluklarına Klinik Yaklaşım. *Sempozyum Dizisi*, *58*.

154. Aydoğan, Ü., Doğaner, Y. Ç., & Nerkiz, P. Birinci basamakta karaciğer fonksiyon testlerine genel yaklaşım. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, *14*(3), 132-138.

155. Henrion, J., Luwaert, R., Colin, L., Schmitz, A., Schapira, M., & Heller, F. R. (1990). Hypoxic hepatitis. Prospective, clinical and hemodynamic study of 45 cases. *Gastroenterologie clinique et biologique*, *14*(11), 836-841.

156. Kucher, N., Printzen, G., & Goldhaber, S. Z. (2003). Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*, *107*(20), 2545-2547.

157. Yetkin, O., Aksoy, Y., Turhan, H., In, E., Karahan, M., Kiliç, T., ... & Günen, H. (2007). Value of plasma BNP levels as a prognostic marker in lung and heart disorders. *Tuberkuloz ve toraks*, *55*(3), 225-230.

158. Vuilleumier, N., Le Gal, G., Verschuren, F., Perrier, A., Bounameaux, H., Turck, N., ... & Righini, M. (2009). Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *7*(3), 391-398.

159. Douketis, J. D., Leeuwenkamp, O., Grobara, P., Johnston, M., Söhne, M., Ten Wolde, M., & Büller, H. (2005). The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *3*(3), 508-513.

160. Krüger, S., Graf, J., Merx, M. W., Koch, K. C., Kunz, D., Hanrath, P., & Janssens, U. (2004). Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *American heart journal*, *147*(1), 60-65.

161. Cavallazzi, R., Nair, A., Vasu, T., & Marik, P. E. (2008). Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive care medicine*, *34*(12), 2147-2156.

162. Coutance, G., Cauderlier, E., Ehtisham, J., Hamon, M., & Hamon, M. (2011). The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Critical care*, *15*(2), R103.

163. Vuilleumier, N., Le Gal, G., Verschuren, F., Perrier, A., Bounameaux, H., Turck, N., ... & Righini, M. (2009). Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *7*(3), 391-398.

164. Kostrubiec, M., Pruszczyk, P., Bochowicz, A., Pacho, R., Szulc, M., Kaczynska, A., ... & Kuczynska, K. (2005). Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *European heart journal*, *26*(20), 2166-2172.

165. Vasil'eva, E. V., Lopatkin, O. N., Kopylov, A. V., & IuE, M. (2005). Diagnostic role of organ-specific isoforms of lactate dehydrogenase in blood plasma. *Sudebno-meditsinskaia ekspertiza*, *48*(3), 23-26.

166. Adams 3rd, J. E., Abendschein, D. R., & Jaffe, A. S. (1993). Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s?. *Circulation*, *88*(2), 750-763.

167. Agnelli, G., & Becattini, C. (2010). Acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, *363*(3), 266-274.

168. Sekhri, V., Mehta, N., Rawat, N., Lehrman, S. G., & Aronow, W. S. (2012). Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Archives of medical science: AMS*, *8*(6), 957.

169. Stein, P. D., & Matta, F. (2012). Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *The American journal of medicine*, *125*(5), 465-470.

170. Laporte, S., Mismetti, P., Décousus, H., Uresandi, F., Otero, R., Lobo, J. L., ... & RIETE investigators. (2008). Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*, *117*(13), 1711-1716.

171. Kucher, N., Rossi, E., De Rosa, M., & Goldhaber, S. Z. (2006). Massive pulmonary embolism. *Circulation*, *113*(4), 577-582.

172. Stein, P. D., & Henry, J. W. (1995). Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*, *108*(4), 978-981.

173. Kasper, W., Konstantinides, S., Geibel, A., Olschewski, M., Heinrich, F., Grosser, K. D., ... & Kienast, J. (1997). Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*, *30*(5), 1165-1171.

174. Wicki, J., Perrier, A., Perneger, T. V., Bounameaux, H., & Junod, A. F. (2000). Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thrombosis and haemostasis*, *84*(10), 548-552.

175. Aujesky, D., Obrosky, D. S., Stone, R. A., Auble, T. E., Perrier, A., Cornuz, J., ... & Fine, M. J. (2005). Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *172*(8), 1041-1046.

176. Bertoletti, L., Le Gal, G., Aujesky, D., Sanchez, O., Roy, P. M., Verschuren, F., ... & Righini, M. (2013). Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients with pulmonary embolism. *Thrombosis research*, *132*(1), 32-36.

177. Righini, M., Roy, P. M., Meyer, G., Verschuren, F., Aujesky, D., & Le Gal, G. (2011). The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, *9*(10), 2115-2117.

178. Ozsu, S., Ozlu, T., Şentürk, A., Uçar, E. Y., Kırkıl, G., Kadıoğlu, E. E., ... & Savaş, İ. (2014). Combination and comparison of two models in prognosis of pulmonary embolism: results from TUrkey Pulmonary Embolism Group (TUPEG) study. *Thrombosis research*, *133*(6), 1006-1010.

179. Kasper, W., Konstantinides, S., Geibel, A., Tiede, N., Krause, T., & Just, H. (1997). Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart*, *77*(4), 346-349.

180. Piazza, G., & Goldhaber, S. Z. (2010). Management of submassive pulmonary embolism. *Circulation*, *122*(11), 1124-1129.

181. Goldhaber, S. Z., Visani, L., & De Rosa, M. (1999). Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*, *353*(9162), 1386-1389.

182. Kucher, N., Rossi, E., De Rosa, M., & Goldhaber, S. Z. (2005). Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Archives of internal medicine*, *165*(15), 1777-1781.

183. Tapson, V. F. (2013, June). Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 39, No. 04, pp. 452-458). Thieme Medical Publishers.

184. Becattini, C., Agnelli, G., Vedovati, M. C., Pruszczyk, P., Casazza, F., Grifoni, S., ... & Duranti, M. (2011). Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *European heart journal*, *32*(13), 1657-1663.

185. Ghuysen, A., Ghaye, B., Willems, V., Lambermont, B., Gerard, P., Dondelinger, R. F., & D'Orio, V. (2005). Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax*, *60*(11), 956-961.

186. Nural, M. S., Elmali, M., Findik, S., Yapici, O., Uzun, O., Sunter, A. T., & Erkan, L. (2009). Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of acute pulmonary embolism and right ventricular dysfunction. *Acta Radiologica*, *50*(6), 629-637.

187. Puls, M., Dellas, C., Lankeit, M., Olschewski, M., Binder, L., Geibel, A., ... & Konstantinides, S. (2007). Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *European heart journal*, *28*(2), 224-229.

188. Lankeit, M., Kempf, T., Dellas, C., Cuny, M., Tapken, H., Peter, T., ... & Wollert, K. C. (2008). Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *177*(9), 1018-1025.

189. Özsu, S., & Özlü, T. (2012). Pulmoner Embolide Biyobelirteçlerin Ve Sağ Ventrikül Disfonksiyonun Prognostik Rolü. *Tuberk Toraks*, *60*(1), 86-91.

190. Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther, M., Gutterman, D. D., & Schuünemann, H. J. (2012). Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, *141*(2 Suppl), 7S.

191. Konstantinides, S., & Goldhaber, S. Z. (2012). Pulmonary embolism: risk assessment and management. *European heart journal*, *33*(24), 3014-3022.

192. Konstantinides, S., & Goldhaber, S. Z. (2012). Pulmonary embolism: risk assessment and management. *European heart journal*, *33*(24), 3014-3022.

193. Meyer, G., Vicaut, E., Danays, T., Agnelli, G., Becattini, C., Beyer-Westendorf, J., ... & Konstantinides, S. V. (2014). Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N engl j med*, *370*, 1402-1411.

194. Kucher, N., Boekstegers, P., Müller, O. J., Kupatt, C., Beyer-Westendorf, J., Heitzer, T., ... & Baumgartner, I. (2014). Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*, *129*(4), 479-486.

195. Zhang, Z., Zhai, Z. G., Liang, L. R., Liu, F. F., Yang, Y. H., & Wang, C. (2014). Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*, *133*(3), 357-363.

196. Hasanoğlu, H. C., Hezer, H., Karalezli, A., Argüder, E., Kiliç, H., Şentürk, A., ... & Soytürk, A. N. (2014). Half-dose recombinant tissue plasminogen activator treatment in venous thromboembolism. *Journal of Investigative Medicine*, *62*(1), 71-77.

197. Uresandi, F., Blanquer, J., Conget, F., De Gregorio, M. A., Lobo, J. L., Otero, R., ... & Morales, P. (2004). Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*, *40*(12), 580-594.

198. Rosendaal, F. R. (1999). Risk factors for venous thrombotic disease. *Thrombosis and haemostasis*, *82*(08), 610-619.

199. Carr, M. E. (2001). Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *Journal of Diabetes and its Complications*, *15*(1), 44-54.

200. Petrauskiene, V., Falk, M., Waernbaum, I., Norberg, M., & Eriksson, J. W. (2005). The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia*, *48*(5), 1017-1021.

201. Movahed, M. R., Hashemzadeh, M., & Jamal, M. M. (2005). The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest*, *128*(5), 3568-3571.

202. Piazza, G., Goldhaber, S. Z., Kroll, A., Goldberg, R. J., Emery, C., & Spencer, F. A. (2012). Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus. *The American journal of medicine*, *125*(7), 709-716.

203. Stein, P. D., Matta, F., & Goldman, J. (2011). Obesity and pulmonary embolism: the mounting evidence of risk and the mortality paradox. *Thrombosis research*, *128*(6), 518-523.

204. Yalçın, F. K., Şentürk, A., Karalezli, A., Soytürk, A., Babaoğlu, E., & Hasanoğlu, H. C. Feared complication of malignancy: Venous thromboembolism Malignitelerin korkulan komplikasyonu: Venöz tromboembolizm.

205. Francis, C. W., Felcher, A. H., White, J., Braaten, J. V., & Goss, R. (1997). Thrombin activity associated with indwelling central venous catheters. *Thrombosis and haemostasis*, *77*(01), 048-052.

206. Unat, D. S., Polat, G., Ayrancı, A., Karadeniz, G., & Unat, Ö. S. Kaviter Lezyonun Bin Bir Yüzü: Pulmoner Emboli Tanısından Akciğer Kanserine Uzanan Bir Yolculuk.

207. Pineo, G. F., Brain, M. C., Gallus, A. S., Hirsh, J., Hatton, M. W. C., & Regoeczi, E. (1974). Tumors, mucus production, and hypercoagulability. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *230*(1), 262-270.

208. Wahrenbrock, M., Borsig, L., Le, D., Varki, N., & Varki, A. (2003). Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *The Journal of clinical investigation*, *112*(6), 853-862.

209. Gul, E. E., Can, İ., Guler, I., Yesildag, A., Abdulhalikov, T., Kayrak, M., ... & Gok, H. (2012). Association of pulmonary artery obstruction index with elevated heart-type fatty acid binding protein and short-term mortality in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Diagn Interv Radiol*, *18*(6), 531-6.

210. Jeebun, V., Doe, S. J., Singh, L., Worthy, S. A., & Forrest, I. A. (2010). Are clinical parameters and biomarkers predictive of severity of acute pulmonary emboli on CTPA?. *QJM: An International Journal of Medicine*, *103*(2), 91-97.

211. Lerche, M., Bailis, N., Akritidou, M., Meyer, H. J., & Surov, A. (2019). Pulmonary vessel obstruction does not correlate with severity of pulmonary embolism. *Journal of clinical medicine*, *8*(5), 584.

212. Janata, K. M., Leitner, J. M., Holzer-Richling, N., Janata, A., Laggner, A. N., & Jilma, B. (2009). Troponin T predicts in-hospital and 1-year mortality in patients with pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, *34*(6), 1357-1363.

213. Singanayagam, A., Scally, C., Al-Khairalla, M. Z., Leitch, L., Hill, L. E., Chalmers, J. D., & Hill, A. T. (2011). Are biomarkers additive to pulmonary embolism severity index for severity assessment in normotensive patients with acute pulmonary embolism?. *QJM: An International Journal of Medicine*, *104*(2), 125-131.

214. Moores, L., Aujesky, D., Jiménez, D., Díaz, G., Gómez, V., Martí, D., ... & Yusen, R. (2010). Pulmonary Embolism Severity Index and troponin testing for the selection of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *8*(3), 517-522.

215. Grau, E., Tenías, J. M., Soto, M. J., Gutierrez, M. R., Lecumberri, R., Pérez, J. L., ... & RIETE Investigators. (2007). D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Critical care medicine*, *35*(8), 1937-1941.

216. Aujesky, D., Roy, P. M., Guy, M., Cornuz, J., Sanchez, O., & Perrier, A. (2006). Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*, *96*(10), 478-482.

217. Klipper, K., Siegel, N., Thiboutot, J., & Poor, H. (2015). Pulmonary Embolism Severity Index Predicts Severe Right Ventricular Dilation And Elevated Serum Brain Natriuretic Peptide In Acute Pulmonary Embolism. In *C62. ACUTE PULMONARY EMBOLISM* (pp. A4887-A4887). American Thoracic Society.

218. Kostrubiec, M., Pruszczyk, P., Bochowicz, A., Pacho, R., Szulc, M., Kaczynska, A., ... & Kuczynska, K. (2005). Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *European heart journal*, *26*(20), 2166-2172.

219. Vuilleumier, N., Le Gal, G., Verschuren, F., Perrier, A., Bounameaux, H., Turck, N., ... & Righini, M. (2009). Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *7*(3), 391-398.

220. Vamsidhar, A., Rajasekhar, D., Vanajakshamma, V., Lakshmi, A. Y., Latheef, K., Sankara, C. S., & Reddy, G. O. (2017). Comparison of PESI, echocardiogram, CTPA, and

NT-proBNP as risk stratification tools in patients with acute pulmonary embolism. *Indian heart journal*, *69*(1), 68-74.

221. Vuilleumier, N., Le Gal, G., Cornily, J. C., Hochstrasser, D., Bounameaux, H., Aujesky, D., & Righini, M. (2010). Is N-terminal pro-brain natriuretic peptide superior to clinical scores for risk stratification in non-massive pulmonary embolism?. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, *8*(6), 1433-1435.

222. Ghanima, W., Abdelnoor, M., Holmen, L. O., Nielssen, B. E., & Sandset, P. M. (2007). The association between the proximal extension of the clot and the severity of pulmonary embolism (PE): a proposal for a new radiological score for PE. *Journal of internal medicine*, *261*(1), 74-81.

223. Ghaffari, S., Mohammadi, T., Hajizadeh, R., Kavandi, H., Mohammadi, K., Mohebalizadeh, M., & Ghodratizadeh, S. (2021). The Association Between Serum Lactate Dehydrogenase Level and in-hospital Death Due to Pulmonary Embolism.

224. Ghaffari, S., Mohammadi, T., Hajizadeh, R., Kavandi, H., Mohammadi, K., Mohebalizadeh, M., & Ghodratizadeh, S. (2021). The Association Between Serum Lactate Dehydrogenase Level and in-hospital Death Due to Pulmonary Embolism.

225. Babaoglu, E., Hasanoglu, H. C., Senturk, A., Karalezli, A., Kilic, H., Aykun, G., & Oztuna, D. (2014). Importance of biomarkers in risk stratification of pulmonary thromboembolism patients. *Journal of Investigative Medicine*, *62*(2), 328-331..

226. Babaoglu, E., Hasanoglu, H. C., Senturk, A., Karalezli, A., Kilic, H., Aykun, G., & Oztuna, D. (2014). Importance of biomarkers in risk stratification of pulmonary thromboembolism patients. *Journal of Investigative Medicine*, *62*(2), 328-331..

227. Rogers, M. A., Levine, D. A., Blumberg, N., Flanders, S. A., Chopra, V., & Langa, K. M. (2012). Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*, *125*(17), 2092-2099.

228. Raskob, G. E., Angchaisuksiri, P., Blanco, A. N., Buller, H., Gallus, A., Hunt, B. J., ... & Weitz, J. I. (2014). Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *34*(11), 2363-2371.

229. Dentali, F., Manfredini, R., & Ageno, W. (2009). Seasonal variability of venous thromboembolism. *Current opinion in pulmonary medicine*, *15*(5), 403-407.

230. Kokturk, N., Oguzulgen, I. K., Demir, N., Demirel, K., & Ekim, N. (2005). Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circulation Journal*, *69*(8), 981-986.

231. Roffi, Marco, vd. 2015 esc kalıcı st segment yüksekliği olmadan başvuran hastalarda akut koroner sendromların yönetimi için yönergeler. Kardiologia polska (polonya kalp dergisi), 2015, 73.12: 1207-1294.

232. Amsterdam, Ezra a., vd. 2014 st-yükseklik dışı akut koroner sendromlu hastaların yönetimi için aha/acc kılavuzu: amerikan kardiyoloji koleji/amerikan kalp derneği uygulama yönergeleri görev gücü'nün bir raporu. Amerikan kardiyoloji koleji dergisi, 2014, 6.

233. Bajaj, A., Saleeb, M., Rathor, P., Sehgal, V., Kabak, B., & Hosur, S. (2015). Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart & Lung*, *44*(4), 327-334..

234. Januzzi, J. L. (2015). What to expect when measuring high-sensitivity troponin: practical advice for clinicians.

235. Geibel, A., Zehender, M., Kasper, W., Olschewski, M., Klima, C., & Konstantinides, S. V. (2005). Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, *25*(5), 843-848.

236. Miniati, M., Prediletto, R., Formichi, B., Marini, C., Di Ricco, G., Tonelli, L., ... & Pistolesi, M. (1999). Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *159*(3), 864-871.

237. Bushong, S. C. (1994). Radiologic science for technologists. *Clinical Radiology-Edinburgh-*, *49*, 292-292.

238. Fuchs, T., Kachelrieß, M., & Kalender, W. A. (2000). Technical advances in multi–slice spiral CT. *European journal of radiology*, *36*(2), 69-73.

239. Lewis, M. A. (2001). Multislice CT: opportunities and challenges. *The British journal of radiology*, *74*(885), 779-781.

240. Gosselin, M. V., & Rubin, G. D. (1997). Altered intravascular contrast material flow dynamics: clues for refining thoracic CT diagnosis. *AJR. American journal of roentgenology*, *169*(6), 1597-1603.

241. Schoepf, U. J., Kucher, N., Kipfmueller, F., Quiroz, R., Costello, P., & Goldhaber, S. Z. (2004). Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation*, *110*(20), 3276-3280.

242. Collomb, D., Paramelle, P. J., Calaque, O., Bosson, J. L., Vanzetto, G., Barnoud, D., ... & Ferretti, G. (2003). Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *European Radiology*, *13*(7), 1508-1514.

243. Bajc, M., Schümichen, C., Grüning, T., Lindqvist, A., Le Roux, P. Y., Alatri, A., ... & Jonson, B. (2019). EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *46*(12), 2429-2451.

244. Aujesky, D., Obrosky, D. S., Stone, R. A., Auble, T. E., Perrier, A., Cornuz, J., ... & Fine, M. J. (2005). Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *172*(8), 1041-1046.

245. Meyer, T., Binder, L., Hruska, N., Luthe, H., & Buchwald, A. B. (2000). Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, *36*(5), 1632-1636.

246. Anderson Jr, F. A., & Spencer, F. A. (2003). Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, *107*(23_suppl_1), I-9.

247. Kakkar, V. V., Howe, C. T., Flanc, C., & Clarke, M. B. (1969). Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *The Lancet*, *294*(7614), 230-233.

248. Keller, K., Hobohm, L., Ebner, M., Kresoja, K. P., Münzel, T., Konstantinides, S. V., & Lankeit, M. (2020). Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *European heart journal*, *41*(4), 522-529.

249. Burgan, H., Akdeniz, Y. S., İpekci, A., Çakmak, F., Tutar, O., & İkizceli, İ. Acil Serviste Pulmoner Tromboemboli Şüphesinde Years Ve Wells Tanı Kriterlerinin Etkinliği. *Phoenix Medical Journal*, *3*(1), 35-39.

250. Tang, W. H., Stitham, J., Gleim, S., Di Febbo, C., Porreca, E., Fava, C., ... & Hwa, J. (2011). Glucose and collagen regulate human platelet activity through aldose reductase induction of thromboxane. *The Journal of clinical investigation*, *121*(11).

251. Blom, J. W., Doggen, C. J., Osanto, S., & Rosendaal, F. R. (2005). Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama*, *293*(6), 715-722.

252. Sharma, G. V. R. K., Sasahara, A. A., & Mcintyre, K. M. (1976). Pulmonary embolism: the great imitator. *Disease-a-Month*, *22*(7), 1-38.

253. Aburahma, A. F., & Saiedy, S. (1997). Deep vein thrombosis as probable cause of fever of unknown origin. *The West Virginia medical journal*, *93*(1), 368-370.

254. Stallman, J. S., Aisen, P. S., & Aisen, M. L. (1993). Pulmonary embolism presenting as fever in spinal cord injury patients: report of two cases and review of the literature. *The Journal of The American Paraplegia Society*, *16*(3), 157-159.

255. Stein, P. D., Afzal, A., Henry, J. W., & Villareal, C. G. (2000). Fever in acute pulmonary embolism. *Chest*, *117*(1), 39-42.

256. Gülşen, Z., Koşar, P. N., & Gökharman, F. D. (2015). Comparison of multidetector computed tomography findings with clinical and laboratory data in pulmonary thromboembolism. *Polish journal of radiology*, *80*, 252.

257. Zhang, Y., Yang, Y. H., Pang, B. S., & Wang, C. (2007). The changes of serum enzymes and cardiac troponin I in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, *30*(9), 667-672.