

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ'Lİ OLGULARDA
MİDREGIONAL PROADRENOMEDULLİN (MR-PROADP) VE
MİD-REGIONAL PRO-ATRIAL NATRIURETİK PEPTİD
(MR-PROANP) DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Önsel ÖNER**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Figen DEVECİ**

**ELAZIĞ
2018**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Figen DEVECİ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Figen DEVECİ

_____ **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, yetişmemde emekleri olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Figen DEVECİ'ye ve değerli hocalarım Prof. Dr. M.Hamdi MUZ, Prof. Dr. Gamze KIRKIL, Prof. Dr. Teyfik TURGUT, Doç. Dr. Erdal İN'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Asistanlık dönemim boyunca yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma ve göğüs hastalıkları servisinde çalışan hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen ve her koşulda yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Önsel ÖNER

Elazığ, 2018

ÖZET

Pulmoner embolizm, hemostatik dengenin bozulduğu, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Bu hastalıkta erken tanı ve prognostik süreçle ilgili yeni belirteçlere ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda yeni kardiyak belirteçlerden olan Midregional Proadrenomedullin (MR-proADM) ve Midregional Proatrial Natriüretik Peptid'in (MR-proANP) akut Pulmoner Emboli'li (PE) olgularda düzeylerinin belirlenmesi, ayrıca bu parametreler ile hastalığın şiddeti, risk sınıflandırması ve 1 ile 3 aylık mortalite arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmaya multidedektör pulmoner BT-anjiyografi ve/veya ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi (V/Q) ile tanısı konulan 82 PE'lili olgu ve 50 sağlıklı kontrol olgu dahil edildi.

Pulmoner Embolili olguların demografik verileri, fizik muayene bulguları kaydedildi ve tedavi başlamadan önce ater kan gazı örneği (AKG), MR-proADM ve MR-proANP için kan örnekleri alındı; plazma D-dimer, troponin I (TnI) ve serum brain natriüretic peptide (BNP) değerleri kaydedildi. Akut PE'nin şiddeti Avrupa Kardiyoloji Derneği PE Kılavuzu'nda belirtildiği üzere sistemik sistolik kan basıncı, başlangıç ekokardiyografik değerlendirme sağ ventrikül disfonksiyonu (SVD) bulguları ve plazma TnI ve BNP düzeylerine göre saptandı. Bu ilk ölçümlerden sonra PE'li olgular hastanede yattıkları süre içerisinde 1. ve 3. ayın sonlarında tüm sebepli ve PE ile ilişkili mortalite açısından değerlendirildi.

Çalışmaya 82 akut PE'li olgu [40'ı (%48) erkek ve 42'si (%51. 2) kadın, yaş ortalaması 64. 96±17. 24] ve 50 sağlıklı kontrol olgu [23'ü (%46) erkek, 27'si (%54) kadın, yaş ortalaması 66. 16±14. 06] alındı. Akut PE hastalarında ortalama serum MR-proANP ve MR-proADM düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p<0.001, p<0.01 sırasıyla). Ayrıca yüksek klinik riskli olgularda ortalama serum MR-proANP ve MR-proADM düzeyleri düşük klinik riskli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulundu. sPESI yüksek riskli olgularda düşük riskli olgulara göre hastane mortalite oranı yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmadı. Ayrıca sPESI (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index) yüksek ve düşük riskli olgular arasında 1. ay, 3. ay ve 3 aylık toplam mortalite oranları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

MR-proANP \geq 123.30 pmol/L olan olgularda hastane mortalite oranının, MR-proADM \geq 152. 2 pg/mL olan olgularda da toplam mortalite oranının istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı.

Sonuç olarak PE hastalarında yüksek riskli olguların belirlenmesi ve mortalitesinin öngörülmesinde MR-proANP ve MR-proADM'nin önemli bir biyokimyasal belirteç olabileceğini ve bu görüşümüzün geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülür.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner embolizm, Midregional Proadrenomedullin (MR-proADM) ve Midregional Proatrial Natriüretik Peptid, mortalite.



ABSTRACT

MIDREGIONAL PROADRENOMEDULLIN (MR-PROADP) AND MIDREGIONAL PRO-ATRIAL NATRIURETIC PEPTID (MR-PROANP) LEVELS IN CASES WITH ACUTE PULMONARY TROMBOEMBOLISM

Pulmonary embolism is a disease with impaired hemostatic balance and high morbidity and mortality rate. In this disease, there is a necessity for new markers about diagnostic and prognostic processes.

In our study, it is aimed to determine levels of cardiac markers MR-proADM and MR-proANP at acute cases with PE, also to determine relationship between this parameters and severity of disease, risk classification and to determine relationship between 1-3 month mortality.

82 pulmonary embolism patients diagnosed with multidetector pulmonary BT – angiography and/or ventilation perfusion scintigraphy (V/Q) included in the study with a control group consists of from 50 healthy participants.

Demographic informations and physical examination findings were recorded and ather blood gas sample and for MR-proADM and MR-proANP blood samples were taken; plasma D-dimer, troponin I (TnI) and serum brain natriuretic peptide (BNP) values recorded. Severity of acute PE was determined according to systolic blood pressure, findings of initial echocardiographic evaluation right ventricular dysfunction (RVD) and plasma TnI and BNP levels as stated in the guidebook of European Society of Cardiology. After these initial measurements, cases with PE were assessed in terms of all causative and PE related mortalities during hospitality.

82 acute cases with PE [40 male (48.8 %) and 42 female (51.2 %) with an average age of 64.96 ± 17.24] and healthy control group consists of 50 participants [23 male (46 %) and 27 female (54 %) with an average age of 66.16 ± 14.06] included in the study. The mean serum MR-proANP and MR-proADM levels in acute PE patients were found to be statistically higher than the control group ($p < 0.001$, $p < 0.1$; respectively). Also, mean serum MR-proANP and MR-proADM levels were found statistically significantly higher in patients under high clinical risk than patients under low clinical risk. Any statistical difference did not determined in high-risk cases of sPESI when compared with low-risk cases although hospital mortality rates have been higher. It was determined that the hospital mortality rate in cases with MR-proANP \geq

123.30 pmol/L and the total mortality rate in cases with MR-proANP \geq 123.30 pmol/L showed a statistically significant increase.

In conclusion, this study shows MR-proANP and MR-proADM could be an important biochemical marker for determining high risk cases and predicting the mortality of PE patients and we think these results should be supported by further and extensive studies.

Key words: Pulmonary embolism, Midregional Proadrenomedullin (MR-proADM) ve Midregional Proatrial Natriüretik Peptid, mortality.



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Pulmoner Emboli	2
1.1.1.1. Epidemiyoloji	2
1.1.1.2. Risk faktörleri	2
1.2. Pulmoner Emboli'de Klinik	3
1.2.1. Klinik Bulgular	3
1.2.2. Klinik Skorlama:	5
1.3. Pulmoner Emboli'de Tanı Yöntemleri	6
1.3.1. Laboratuvar Bulguları	6
1.3.2. Arteryal kan gazı	6
1.3.3. Akciğer Grafisi	6
1.3.4. Elektrokardiyografi (EKG)	7
1.3.5. Ekokardiyografi	7
1.3.6. Spiral Bilgisayarlı Tomografisi (BT)	8
1.3.7. Radyonüklid inceleme-Ventilasyon Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi	9
1.3.8. Pulmoner anjiyografi	10
1.3.9. Manyetik rezonans anjiyografi (MRA)	10
1.4. Pulmoner Tromboembolizmin Ciddiyeti	11
1.5. Pulmoner Emboli'de Tanısal Yaklaşımı	13
1.6. Pulmoner Emboli'de Tedavi	18
1.6.1. Hemodinamik ve solunumsal destek	18

1.6.2. Antikoagulan tedavi	18
1.6.2.1. Standart UFH	19
1.6.2.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)	19
1.6.2.3. Oral antikoagulan tedavi	20
1.6.2.4. Yeni antikoagulanlar	20
1.6.3. Trombolitik tedavi	21
1.6.4. Vena Kava Filtresi	22
1.6.5. Pulmoner embolektomi	22
1.6.5.1. Pulmoner Embolide Uzun Süreli Antikoagülasyon ve Sekonder Profilaksi	22
1.6.5.2. Midregional Proadrenomedullin ve Mid-regional Pro-atrial Natriuretic Peptide	23
2. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3. BULGULAR	27
4. TARTIŞMA	34
5. KAYNAKLAR	23
6. ÖZGEÇMİŞ	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Venöz Tromboembolizmde risk faktörleri	3
Tablo 2.	Derin Ven Trombozu ve ölümcül Pulmoner Emboliye neden olabilen cerrahi riskler	3
Tablo 3.	Pulmoner Embolide Semptom ve Bulguların İnsidansı	4
Tablo 4.	Wells (Kanada) Pulmoner Emboli Klinik Tahmin Skorlaması	5
Tablo 5.	Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması	5
Tablo 6.	PIOPED çalışmasında anjiyografi ile Pulmoner Emboli tanısı konulmuş hastalarda V/Q sintigrafisi ve klinik olasılık esasına göre pozitif prediktif değerler.	10
Tablo 7.	Hemodinamisi stabil Pulmoner Emboli olgularında kullanılan prognostik faktörler	12
Tablo 8.	Orijinal ve başitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)	12
Tablo 9.	Akut Pulmoner Embolili Hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama	13
Tablo 10.	PE tanı için önerileri	16
Tablo 11.	Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları	22
Tablo 12.	Olguların hematolojik parametreleri	29
Tablo 13.	sPESI yüksek ve düşük riskli olgularda hastane, 1. ay, 3. ay ve toplam 3 aylık mortalite oranları	30
Tablo 14.	MR-proANP \geq 123. 3 pmol/L olan olgularda hastane, 1. ay, 3. ay ve toplam 3 aylık mortalite oranları.	32
Tablo 15.	MR-proADM \geq 152. 2 pg/mL olan olgularda hastane, 1. ay, 3. ay ve toplam 3 aylık mortalite oranları.	32

ŞEKİL LİSTESİ

- | | | |
|-----------------|---|----|
| Şekil 1. | Pulmoner embolide spiral BT görünümü | 9 |
| Şekil 2. | Yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda tanı algoritması | 14 |
| Şekil 3. | Düşük riskli PE şüphesi olan olgularda tanı algoritması | 14 |
| Şekil 4. | Olguların ortalama serum MR-proANP ve MR-proADM düzeyleri. | 28 |
| Şekil 5. | sPESI'ye göre yüksek ve düşük riskli akut PE'li olgularda MR-proANP ve MR-proADM'nin cut-off düzeyleri ve akut PE'li olgularda yüksek riskli öngörmede MR-proANP ve MR-proADM'nin spesifite ve sensitivitesini gösteren ROC eğrisi (Receiver operating characteristic curve). | 31 |

KISALTMALAR LİSTESİ

ADM	: Adrenomedullin
AKG	: Arter kangazı
ANP	: A-tip natriüretik peptid
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Time
ATIII	: Antitrombin III
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	: Derin ven trombozu
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiology
HİT	: Heparinle indüklenen trombositopeni
INR	: International Normalized Ratio
İV	: İntravenöz
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MRA	: Manyetik rezonans anjiyografi
MD-BT	: Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi
MR-proADM	: Midregional Proadrenomedullin
MR-proANP	: Mid-regional Pro-atrial Natriuretic Peptide
OKS	: Oral Kontraseptif
PA	: Pulmoner arter
PE	: Pulmoner Emboli
PC	: Protein C
PEEP	: Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı
PESİ	: Pulmonary Embolism Severity Index
PIOPED	: Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
rtPA	: Rekombinant doku plasminojen aktivatorü
SC	: Subkutan

SGOT	: Serum glutamik oksaloasetik transaminaz
SLE	: Sistemik Lupus Eritematoz
sPESİ	: Simplified Pulmonary Embolism Severity Index
SV	: Sağ ventrikül
Tc-99	: Technetium-99
TD-BT	: Tek Detektörlü Bilgisayarlı Tomografi
UFH	: Unfraksiyone Heparin
USG	: Ultrasonografi
V/Q	: Ventilasyon-Perfüzyon
VTE	: Venöz tromboemboli



1. GİRİŞ

Pulmoner embolizm (PE), oldukça sık karşılaşılan, pulmoner arterin tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilen bir hastalıktır. PE tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli, orta riskli veya düşük riskli olarak ayırt edilmesi tedavi seçeneklerini ve prognozu belirler (1, 2). Hemodinamik olarak stabil akut semptomatik PE olgularında, klinik parametreler [Pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI), basitleştirilmiş PESI skoru (sPESI)], sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri, trombotik yük belirteçleri ve miyokard hasar belirteçleri en sık kullanılan prognostik faktörlerdir. Normotansif PE olgularında; klinik skorlamada riskin yüksek saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonun varlığı veya kardiyak belirteçlerin yüksek olması gibi bulguların hiçbirisi tek başına, erken kötü prognoz riskini belirlemede yeterli değildir. Bu yöntemlerin birlikte kullanılması durumunda prognostik değerlendirme sonuçlarının güçleneceği düşünülmektedir (3, 4).

Adrenomedullin (ADM), akciğer, kalp ve gastrointestinal sistem gibi organlarda endotelial dokudan salınan vazodilatör etkili bir peptiddir. ADM inaktif prokürsör olan pro-ADM şeklinde salınır ve daha stabil bir peptid olan midregional pro-ADM'nin önemli bir prognostik belirteç olduğu saptanmıştır (5). Natriüretik peptid ailesinden olan A-tip natriüretik peptid (ANP) ise inflamatuvar durumlarda ve hemodinamik stres durumlarında artar. ANP'nin midregional fragmanı olan MR-proANP ise kanda ANP'ye göre daha stabildir (6). Akut dispneye sahip çok sayıda olgu içeren bir seride MR-proANP ve MR-proADM'nin önemli ölçüde tanısal ve prognostik değerinin olduğu bildirilmiştir (7).

Çalışmamızda yeni kardiyak belirteçlerden olan MR-proADM ve MR-proANP'nin akut PE'li olgularda düzeylerinin belirlenmesi, ayrıca bu parametreler ile hastalığın şiddeti, risk sınıflandırması ve 1 ile 3 aylık mortalite arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Pulmoner Emboli

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve dallarının çeşitli maddelerin yerleşmesi sonucu tıkanması ile ortaya çıkan klinik bir durumdur. En sık nedeni sistemik venlerden kopan bir trombüsün pulmoner arteriyel yatağı kısmen ya da tam olarak tıkanmasıdır (8).

1.1.1.1. Epidemiyoloji

Pulmoner embolizm (PE) ve derin ven trombozu (DVT) venöz tromboembolizm (VTE) başlığı altında toplanan birbiri ile ilişkili iki ayrı klinik tablodur. Her iki tablonun ortaya çıkmasında aynı predispozan sebepler rol oynar (9). PE, DVT'nin bir komplikasyonu olarak kabul edilir. PE %90 bacak derin venlerinde gelişen trombozlar nedeniyle oluşmaktadır (10). Hastalığın spesifik klinik semptom ve bulgularının olmamasından dolayı insidansını saptamak zordur. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar (11, 12).

Pulmoner embolizm olgularında mortalite; tedavi almamış olgularda %25-30 iken, tedavi almış olgularda % 2-8'dir. Mortalite eşlik eden kanser, kardiyopulmoner hastalık ve ileri yaş ile doğru orantılıdır (13-15).

1.1.1.2. Risk faktörleri

Rudolf Virchow tarafından 1856 yılında damar içi pıhtılaşmaya sebep olan faktörler; “1-Damar endotel hasarı, 2-Hiperkoagulabilite, 3-Staz” şeklinde tanımlanmıştır. Bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler VTE olgularının % 75'inde saptanır (16). Bu faktörlerin saptanmadığı idiopatik olgularda ise gizli kanser ve trombofili ihtimali yüksektir (12, 17). VTE risk faktörleri Tablo 1'de sunulmuştur. Venöz tromboembolizm için başlıca risk faktörü major cerrahi girişimlerdir (Tablo 2). Son 45-90 gün içerisinde yapılmış olan cerrahi girişimler sonrası VTE riski 6-22 kat artar (11).

Tablo 1. Venöz tromboembolizmde risk faktörleri (18)

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Aktive protein C rezistansı:(Faktör V Leiden)	Alt ekstremitte kırığı
Protrombin G20210A mutasyonu	Kalça veya diz replasmanı
Protein C eksikliği	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Protein S eksikliği	Majör travma
Antitrombin III eksikliği	Miyokard infarktüsü
Hiperhomosisteinemi	Spinal kord yaralanması
Faktör VIII artışı	İmmobilizasyon
Faktör VII eksikliği	Konjestif kalp yetmezliği
Konjenital disfibrinojenemi	Kemoterapi
Plazminojen eksikliği	Antifosfolipid sendromu
Faktör IX artışı	Oral kontraseptif kullanımı
	Östrojen tedavisi
	Kanser
	İnme
	Şişmanlık
	İleri yaş
	Gebelik/Lohusalık
	Santral venöz kateter
	Polisitemia vera
	Uzun süreli seyahat
	Nefrotik sendrom

Tablo 2. Derin ven trombozu ve ölümcül pulmoner emboliye neden olabilen cerrahi riskler (19)

Cerrahi girişim türü	DVT riski	Ölüme yol açan PE riski (%)
Kalça kırığı	25-35	2-4
Kalça replasmanı	20-30	2-4
Diz replasmanı	20-30	2-4
Abdominal veya pelvik kanser cerrahisi	20	0, 5-1,0
Kanser dışı abdominal cerrahi	5-7	0, 5
Koroner arter by-pass cerrahisi	5-7	0, 5

1.2. Pulmoner Emboli'de Klinik

1.2.1. Klinik Bulgular

Pulmoner emboli tanısı klinik olarak şüphelenme ile başlar. Hastadaki semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Solunumsal semptomları olan ve semptomları başka klinik durum ile açıklanamayan akciğer grafisinde patoloji saptanmayan hastalarda PE'den şüphelenilmelidir (20).

Klinik semptom ve bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. Ülkemizdeki çeşitli merkezlerin verilerini içeren bir analizde bazı semptom ve bulguların görülme sıklıkları nefes darlığı (%50,7-81,5), batıcı göğüs ağrısı (%55,1-84,8), hemoptizi (%14-58,8), çarpıntı (%10,1-50), öksürük (%31,9-78,4), takipne (%6,1-80), taşikardi (%10,1-50), ral (%25,6-53,2), siyanoz (%4,1-38) ve DVT (%16,9-56,4) (21, 22) olarak saptanmıştır.

Dispne, takipne, taşikardi, göğüs ağrısı, öksürük ve hemoptizi gibi semptomlar PE'ye özgü olmayıp sadece klinik semptomlar ile yaklaşım pulmoner emboli tanısı için yanlış pozitif ve negatif sonuçlara neden olabilmektedir (23). PE'de semptom ve bulguların sıklığı Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3. Pulmoner embolide semptom ve bulguların insidansı (24, 25)

	Masif PE (%)	Submasif PE (%)	Daha önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayan PE'li hastalar (%)
Dispne	85	82	73
Plöritik göğüs ağrısı	64	85	66
Öksürük	53	52	37
Hemoptizi	23	40	13
Takipne	95*	87*	70**
Taşikardi (>100/dakika)	48	38	30
P2 sertleşmesi	58	45	23
Ral	57	60	51
Flebit	36	26	11

* >16/dk ** > 20 /dk

Büyük bir trombus akciğerlere ulaştığında, ana pulmoner arter veya lobar dallarının bifurkasyonlarına yerleşir ve hemodinamik bozukluğa neden olur. Olguların yaklaşık %25-30'unda görülen bu tabloda hastada nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi atakları ön plandadır. Anksiyete ve substernal baskı hissi eşlik eder (26, 27).

Pulmoner damar yatağının %50 veya daha fazlası tıklandığında ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Bu hastalarda siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon saptanır (26, 27).

1.2.2. Klinik Skoring:

Pulmoner Emboli şüphesi ile başvuran her hastada klinik olasılık değerlendirilmesi yapılmalıdır. Klinik olasılık değerlendirilmesi yapılırken, hastanın medikal öyküsü, VTE için risk faktörlerinin varlığı, klinik bulgular ve rutin laboratuvar testleri incelenmelidir (28). Birden fazla klinik olasılık değerlendirme kuralı mevcuttur. Bunlardan Well's (29) ve Modifiye Geneva klinik olasılık skorlamaları (30) en sık kullanılanlarıdır. Klinik olasılık skorlamalarını karşılaştıran bir çalışmada, hangi skorlama kullanılırsa kullanılsın PE prevalansı düşük olasılıklı grupta yaklaşık %10, orta olasılıklı grupta %30, yüksek olasılıklı grupta ise %70 bulunmuştur (31). Well's ve Modifiye Geneva klinik skorlamaları Tablo 4 ve 5'de verilmiştir.

Tablo 4. Wells (Kanada) pulmoner emboli klinik tahmin skorlaması

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3, 0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3, 0
Taşikardi (>100/dk)	1, 5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1, 5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1, 5
Hemoptizi	1, 0
Kanser varlığı	1, 0
DVT: Derin ven trombozu	
<2, 0 puan: Düşük klinik olasılık	≤ 4 puan: PE olası değil
2,0- 6, 0 puan: Orta klinik olasılık	>4 puan: PE olası
>6, 0 puan: Yüksek klinik olasılık	

Tablo 5. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması

Bulgu	Puan
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4
DVT: Derin ven trombozu; PE: Pulmoner embolizm	
Toplam puan:	
0-3 puan: Düşük olasılık	0-5 puan: PE olası değil
4-10 puan: Orta olasılık	>6 puan: PE olası
≥11 puan: Yüksek olasılık	

1.3. Pulmoner Emboli'de Tanı Yöntemi

1.3.1. Laboratuvar Bulguları

Pulmoner emboli tanısında spesifik kabul edilen laboratuvar bulguları yoktur. Hastalarda lökosit, LDH, SGOT ve bilirubin değerlerinde yükselme gözlenebilir. Pulmoner hemoraji ve infarktın gelişen hastalarda anlamlı lökositoz görülmüştür (32). Ülkemizde bir çalışmada PE'de sedimantasyon, lökosit, LDH, transaminaz yüksekliği saptanırken, bilirubin değerlerinde yükselme saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada lökositozlu olgularda pulmoner hemoraji ve infarkt da saptanmamıştır (33).

D-dimer, yeni oluşmuş trombusun endojen fibrinolitik sistem tarafından parçalaması sonucu ortaya çıkan fibrin yıkım ürünüdür (34). D-dimer testinin sensitivitesi yüksek olmakla birlikte spesivitesi düşüktür (35, 36). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik gibi durumlarda da test pozitif olarak sonuçlanabilir (35).

D-dimer serumda kantitatif (ELISA ve turbidimetrik yöntemler) ya da kalitatif (Mikrolateks, Red cell aglütinasyon, klasik Lateks aglütinasyon testi) yöntemlerle ölçülmektedir (36, 37).

D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PE'nin dışlanmasında kullanılır (38, 39). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PE'yi dışlatamaz. PE yönünden yüksek riskli gruplarda (Kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş, hastanede yatış) düşük serum D-dimer düzeyi, PE'yi tek başına dışlayamaz (Negatif prediktif değer <%80) (36).

1.3.2. Arteryal kan gazı

Arteryal kan gazı (AKG) Alveolo-arteryal oksijen gradiyentinin ölçülmesi ve hipokseminin saptanması için PE'nin araştırılmasında temel araçtır. Olguların birçoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (38, 39).

1.3.3. Akciğer Grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PE'li hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer grafisinde bulgu saptanmamaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında plevral efüzyon saptanırken, çoğunlukla kostofrenik sinüsü dolduracak kadar az miktardadır.

PE şüpheli hastalarda akciğer grafisinin asıl amacı benzer semptomlara neden olabilecek patolojilerin dışlanmasıdır. Akut başlangıçlı dispne ve hipoksemi ile başvuran ve semptomları akciğer grafisi ile açıklanamayan hastalarda PE mutlaka araştırılmalıdır (40).

Pulmoner embolide görülen akciğer grafisi bulguları;

- Çizgisel (Subsegmental) atelektazi
- Plevral sıvı
- Plevra tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
- Diyafragma yükselmesi
- Pulmoner arter genişlemesi
- Ani damar kesilmesi
- Sağ ventriküler belirginleşmesi
- Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermarck işareti)

1.3.4. Elektrokardiyografi (EKG)

Akut PE'nin EKG bulguları nonspesifiktir ve genellikle T-dalga, ST segment değişiklikleri ve sol veya sağ eksen sapması şeklindedir. Bu değişikliklerin nedeni sağ ventrikül dilatasyonudur. EKG'de en sık rastlanan bulgu sinüs taşikardisidir, fakat bununla birlikte atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, sağ dal bloğu ve P-pulmonale de görülebilir. Büyük PE'si olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikülde basınç artışı sonucu sağ dal bloğu ve V1-V4'te T negatifliği görülebilir. Bunlarla birlikte D1'de S, D3'te hem Q dalgası hem de negatif T (S1Q3T3) dalgası oluşur. Normal bir EKG akut PE'li hastalarda çok beklenen bir durum değildir (41).

1.3.5. Ekokardiyografi

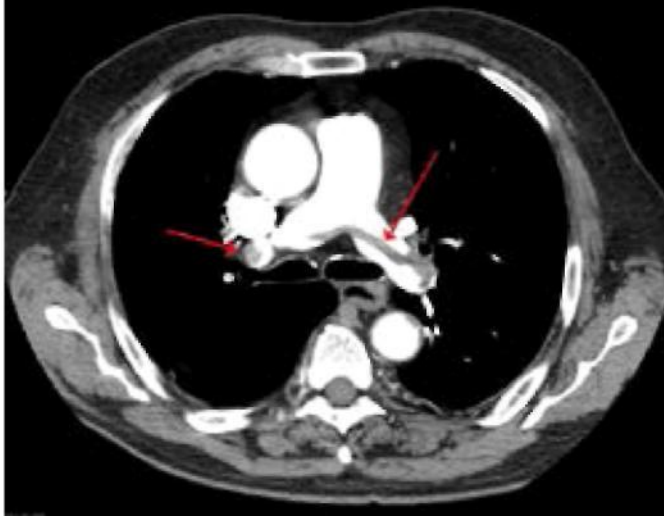
Akut PE gelişen hastalarda sağ basınçlarında artma ve yetmezlik gelişebilir ve bu da ekokardiyografi ile saptanabilir. SV'ye özgü geometri göz önüne alındığında, SV boyutu veya fonksiyonu ile ilgili hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan hiçbir bireysel ekokardiyografik parametre yoktur. Tanıda kullanılacak ekokardiyografi kriterleri ile ilgili çalışmalar arasında farklılıklar olmasının nedeni de budur. Ekokardiyografi bulgularının saptanmamış olması; negatif prediktif değerinin %40-50 arasında olmasından dolayı PE tanısını ekarte etmez (42, 43). Diğer yandan SV yüklenmesi ya da disfonksiyonu eşlik eden kardiyak veya respiratuar hastalık varlığında akut PE

gelişmemiş olsa bile saptanabilir (44). PE tanılı hastaların en az %25'inde SV dilatasyonu bulunur ve hastalığın risk değerlendirmesinde kullanılan önemli bir parametredir (45). RV ejeksiyon paterninin bozulması (60-60 bulgusu) veya SV serbest duvarının apekse göre kontraktilesinin azalması (McConnell bulgusu) eşlik eden kardiyorespiratuar hastalık varlığında bile PE tanısı için yüksek pozitif tanısal değere sahiptir (46). Ekokardiyografi hemodinamik olarak stabil olan, normotansif PE vakaların tanısal tetkikleri arasında rutin olarak önerilmemektedir (42). Buna karşılık hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda SV yüklenme veya disfonksiyon bulgularının olmaması teorik olarak yüksek riskli PE tanısını dışlar. Ayrıca SV infarktı, endokardit, perikardiyak tamponad, aort diseksiyonu gibi şok nedeni olabilecek hastalıklarla ayırıcı tanı olanağı sağlar (26).

1.3.6. Spiral Bilgisayarlı Tomografisi (BT)

Halen birçok merkezde Spiral BT ile yapılan pulmoner anjiyografi, PE şüpheli olguların değerlendirilmesinde birincil tarama testi olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem mediastinal ve parankimal yapıların yanında trombüsün direkt görüntülenmesine de olanak sağlar (Şekil 1). Çoğu olguda kontrast madde ile pulmoner arterler mükemmel vasküler görüntülenmesine rağmen konvansiyonel Toraks BT'nin tanısal sınırlılığı, pulmoner arterin distal dallarındaki küçük embolileri saptamadaki başarısızlığıdır. Detektör sayısı arttıkça (>4) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar.

Bilgisayarlı Tomografisi anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (47, 48). Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir (49).



Şekil 1. Pulmoner embolide spiral BT görünümü

1.3.7. Radyonüklid inceleme-Ventilasyon Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi

Pulmoner emboli şüpheli hastalar için geleneksel görüntüleme testi V/Q sintigrafisidir. Perfüzyon için Tc-99 m ile işaretli makroagregat albumin, ventilasyon için xenon 133 kullanılır. Bu yöntemde perfüzyonun normal olması durumunda PE dışlanabilir (50). PE'nin karakteristik bulgusu ventilasyonu normal perfüzyonu bozulmuş parankim alanı (mismatch defekt) görülmesidir. Küçük mismatch defekt bir segmentin % 25'inden azında, orta mismatch defekt bir segmentin % 25-75'i arasında, geniş mismatch defekt ise bir segmentin % 75'inin üstünde etkilendiği defektir. Değerlendirme akciğer grafisi ile birlikte yapılır. PE tanısında pulmoner angiografi ile birlikte karşılaştırmalı yapılan çalışmalar sonucunda normal, PE açısından düşük, orta ve yüksek olasılık sınıflamaları oluşturulmuştur.

Parankimal akciğer hastalıklarında iseperfüzyon defektiyle beraber ventilasyon defekti görülür (match defekt) (50).

Ventilasyon-Perfüzyon (V/Q) sintigrafisinin PE tanısında duyarlılık ve özgüllüğünü saptamak için 1985–1986 yıllarında çok merkezli PIOPED çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada V/Q sintigrafisinin duyarlılık ve özgüllüğü ve klinik esasına göre V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif değerleri Tablo 6'de sunulmuştur (47, 51).

Tablo 6. PIOPED çalışmasında anjiyografi ile Pulmoner Emboli tanısı konulmuş hastalarda V/Q sintigrafisi ve klinik olasılık esasına göre pozitif prediktif değerler.

V/Q sintigrafi yorumu	Yüksek klinik olasılık	Orta klinik olasılık	Düşük klinik olasılık
Yüksek olasılık	%96	%88	%56
Orta olasılık	%66	%28	%16
Düşük olasılık	%40	%16	%4
Normal	%0	%6	%2

Yüksek klinik şüphe varlığının yüksek olasılıklı sintigrafi sonuçlarına eşlik ettiği durumların PE tanısı için yeterli olduğu ve bu durumda ileri incelemelere gerek olmadığı; düşük klinik şüphe ve normal bir sintigrafi birlikteliğinde de tanının ekarte edilebileceği kabul edilmektedir. Fakat hastaların %27-34'ü bu iki kategoriye uygun gelmektedir. Fakat düşük ve orta olasılıklı sintigrafi sonuçlarında PE tanısını doğrulamak yada ekarte etmek için ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır (52).

1.3.8. Pulmoner anjiyografi

Pulmoner emboli tanısında altın standart tanı yöntemidir. PE için primer bulgular; tam tıkanıklık olmadan santral veya periferik lümen içi radyolüsensinin görülmesi, distal uçta kan akımına izin vermeyen lümen içi radyolüsensinin bulunmasıdır. Sekonder bulgular; lümen içi dolun defekti görülmeden pulmoner arterdeki ani sonlanma ile oligemi ve avasküler alanlar, arteryel fazın uzun sürmesi, ince kıvrımlı periferik damarlar ve azalmış vasküler dallanma şeklinde görülen asimetrik perfüzyon defektidir. Kronik PE'de damar duvarında düzensizlik, arteryel ağ ve damar çapında azalma görülür (53). Sıklıkla akut PE tedavisinde perkütan katetere rehberlik etmesi için kullanılır.

1.3.9. Manyetik rezonans anjiyografi (MRA)

Pulmoner emboli tanısı için kullanılabilen, kateterizasyon ve iyotlu kontrast madde gerektirmeyen görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile pulmoner dolaşım, toraks, mediyastinal yapılar hakkında bilgi edinilebilir. Aynı seansta alt ekstremiteler, pelvik ve santral venöz yapılar da değerlendirilebilir (54).

Son zamanlarda PE'de MR'ın kullanımı ile ilgili çalışma sayısı artmış olup; bu çalışma sonuçlarına göre genel itibariyle PE'de MR'ın katkısının yetersiz olduğu görüşü hakimdir. Diğer tetkiklere göre sensitivitesinin düşük olması ve her merkezde

olmaması göz önüne alındığında ilk tercih edilecek tetkiklerden değildir. Sonuç olarak PE tanısında MR önerilmemektedir (55).

1.4. Pulmoner Tromboembolizmin Ciddiyeti

Pulmoner embolizm tanısı konulan bir hasta çeşitli klinik parametreler kullanılarak erken mortalite açısından yüksek riskli, orta riskli veya düşük riskli şeklinde sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma tedavi seçeneklerini (antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirler (1, 2).

Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, doğrudan yüksek riskli grupta değerlendirilirler. Hipotansiyon ve kardiyojenik şok varlığı, erken mortalite riski ile direkt ilişkilidir. Bu hastalar, tüm olguların %5'inden azını oluşturur. Hipotansif PE olgularında erken hastane mortalitesi en az %15'dir. Bundan dolayı bu gruptaki hastalara hızlı bir şekilde reperfüzyon tedavisi başlanmalıdır. Hemodinamisi stabil olan olgularda kullanılan prognostik faktörler Tablo 7'de belirtilmiştir. Yüksek riskli grupta değerlendirilmeyen hastalarda tanı konulduktan sonra ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) veya Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) testleri (Tablo 8) ile düşük ve orta riskli hastalar değerlendirilir. PESI sınıf I-II veya sPESI=0 şeklinde hesaplanan hastalar düşük riskli olarak değerlendirilir; bu grupta erken mortalite %1'in altındadır. PESI sınıf III-IV veya sPESI \geq 1 bulunan hastalar orta riskli olarak değerlendirilir. 1001 PE hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, 407 submasif olguda erken hastane mortalitesi %8.1 olarak saptanmıştır (56-59). Orta riskli grupta yer alan hastalar içinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar, orta-yüksek riskli grupta yer alır. Bu grubun, antikoagülan altında yakından takip edilmesi ve hemodinamik bulgularda bozulma saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisi başlanması önerilmektedir (60). Akut PE'li olgularda erken mortalite riskine göre sınıflama Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 7. Hemodinamisi stabil Pulmoner Emboli olgularında kullanılan prognostik faktörler

Klinik parametreler
• PESI skoru
• Basitleştirilmiş PESI skoru
Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri
• Transtorasik ekokardiyografi
• BT-anjiyografi
• BNP, Pro-BNP
Trombotik yük belirteçleri
• Rezidüel DVT
• D-dimer
Miyokard hasar belirteçleri
• cTnI veya cTnT
• hsTnT
• HFABP

PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi; BNP, Pro-BNP: Natriüretik pep-tidler; cTnI: Troponin I; cTnT: Troponin T; hsTnT: Yüksek duyarlılıklı tropo-nin; HFABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein

Tablo 8. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)

Değişken	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş	Yaş/yıl	1 (Yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Karaakciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız ≥ 110 /dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	+20	
Vücut ısısı <36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O ₂ satürasyonu <%90	+20	1

*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)

PESI		sPESI
Düşük risk	Yüksek risk	
Sınıf I: ≤ 65	Sınıf III: 86-105	Düşük risk: 0
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	Yüksek risk: ≥ 1
	Sınıf V: >125	

sPESI: Basitleştirilmiş PESI

Tablo 9. Akut Pulmoner Embolili Hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama

30 Günlük Mortalite Riski	Şok veya Hipotansiyon	PESI sınıf III-IV veya sPESI $\geq 1^a$	RV disfonksiyon Kardiyak bulguları ^b	
Yüksek	+	Gerekmez	+ Gerekmez	
Orta	Yüksek	-	+	++
	Düşük	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)
Düşük	-	-	Değerlendirme gerekmez Yapılmış ise ikisi de (-) ^d	

^a PESI (Pulmoner embolizm şiddet indeksi) sınıf II-IV veya sPESI (basitleştirilmiş PESI) ≥ 1 ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.

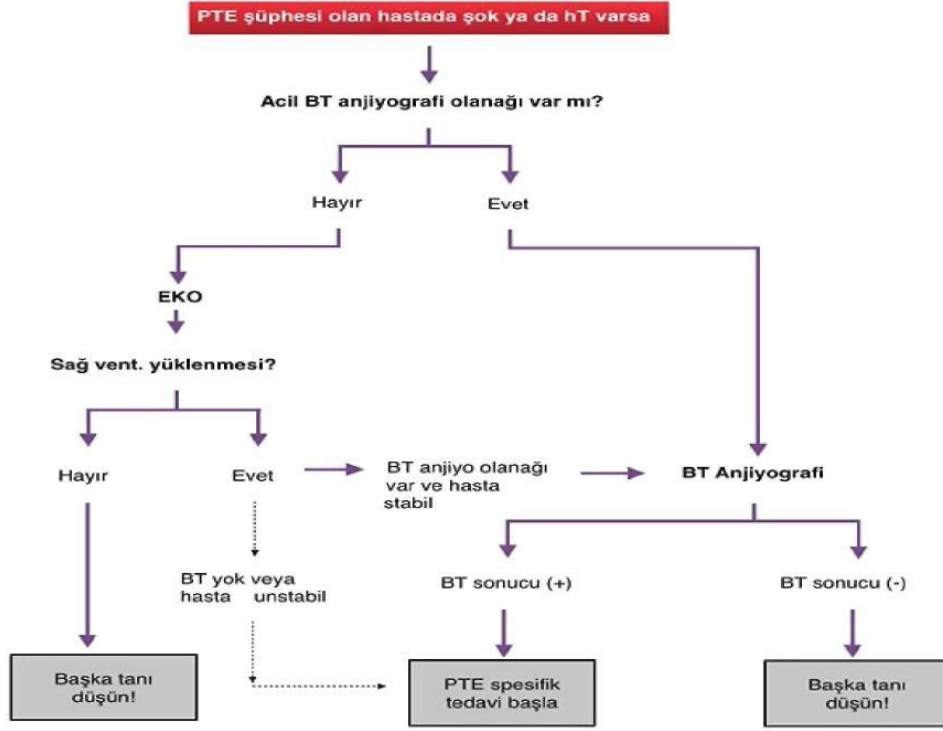
^b Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyon kriterlerinin (sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranı $>0,9$ veya 1 ; sağ ventrikül duvarında hipokinezi, triküspit jet regürjitasyon velositesinin artışı; veya bunların kombinasyonu) varlığı ya da MD-BT anjiyografide diyastol sonu RV/LV çap oranının $>0,9$ veya 1 bulunması.

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

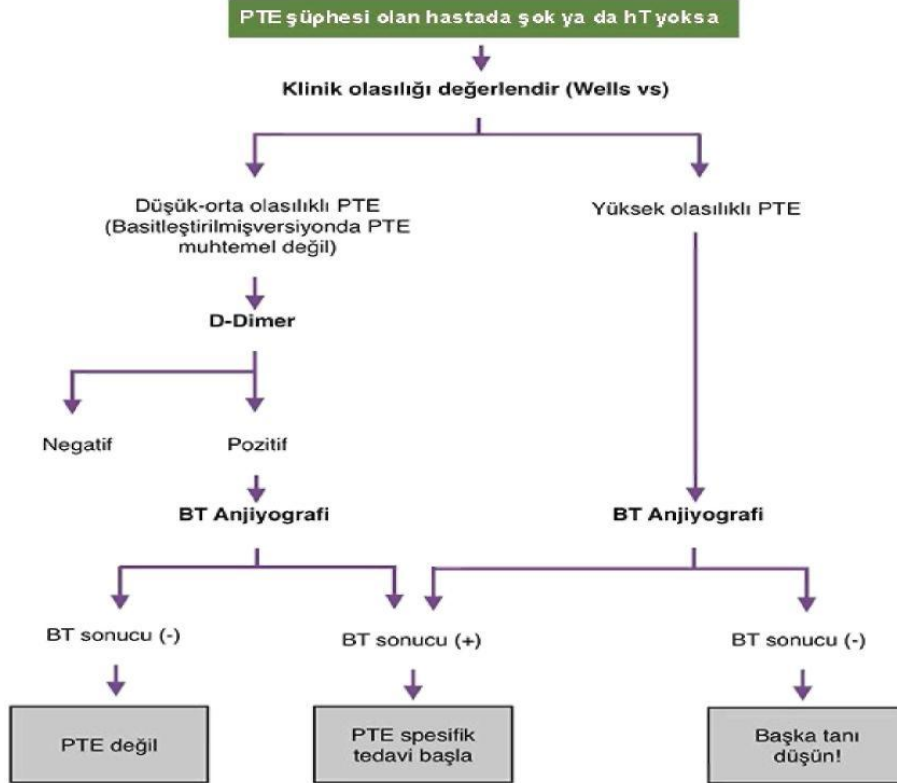
^d PESI: Sınıf I-II veya sPESI: 0 bulunduğu kardiyak biyomarker pozitifliği veya sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında bu hasta orta-düşük risk grubuna dahil edilmelidir.

1.5. Pulmoner Emboli'de Tanısal Yaklaşım

Pulmoner Emboli şüphesi ile başvuran hastalarda tanısal testlerle PE'nin doğrulanma oranının büyük serilerde oldukça düşük (%10-35) olduğu saptanmıştır (61-63). Bundan dolayı hastaların klinik özelliklerini, D-dimer değerlerini ve görüntüleme tekniklerini içeren tanısal algoritmalar oluşturulmuştur. Kanıta dayalı tanısal stratejilerin uygulanmaması ve gerekli antikoagülan tedavinin zamanında başlanmaması VTE ataklarının ve üç aylık ani kardiyak ölüm sayılarının ciddi artışına neden olmaktadır (64). ESC 2014 kılavuzuna göre PE şüphesi olan olgularda hipotansiyon veya şok bulguları varlığına göre belirlenen tanı algoritmaları şekil k ve m'de verilmiştir (45).



Şekil 2. Yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda tanı algoritması (45)



Şekil 3. Düşük riskli PE şüphesi olan olgularda tanı algoritması (45)

Şok ya da hipotansiyonla başvuran hastalarda klinik olasılık genellikle yüksektir ve ayırıcı tanıda kardiyojenik şoku, akut valvüler işlev bozukluğunu, tamponat ve aort diseksiyonu yer alır. Bundan dolayı, akut PE'de pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül aşırı yüklenmesine ait bulguları gösteren ekokardiyografi en yararlı başlangıç testidir. Bazen sağ kalpte trombüs transtorasik ekokardiyografi ile saptanabilir (65, 66). Unstabil olan veya diğer testlerin yapılamadığı bir hastada, yalnızca uyumlu ekokardiyografi bulgularına dayanılarak da PE tanısı kabuledilebilir (Şekil 2). Hasta destekleyici tedavi ile stabil hale gelirse, kesin tanıya yönelik ileri tetkik yapılmalıdır. BT genellikle pulmoner dolaşımdaki yüksek trombüs yükü nedeniyle tanıyı doğrulayabilir. Stabil olmayan hastalarda mortalite riski taşıdığı (67) ve trombolize bağlı kanama riskini artırdığı için (68, 69), konvansiyonel pulmoner anjiyografiden kaçınılmalıdır.

Tablo 10. PE tanı için önerileri

Öneri	Öneri Düzeyi	Kanıt Düzeyi
PE şüphesi ile başvuran hastada şok veya hipotansiyon varsa		
Yüksek olasılıklı PE düşünülen ve şok/hipotansiyonu olan hastalarda tanı için acil toraks BT anjiyografi ya da yatak başı EKO önerilir. Hangisinin tercih edileceği hastanın ve merkezin olanaklarına göre belirlenir.	I	C
Yüksek olasılıklı PE düşünülen ve şok/hipotansiyonu olan hastalarda hasta BT'ye gidemeyecek kadar unstabilse hasta başı EKO veya alt ekstremitte USG ile tanı desteklenmeye çalışılmalı. Trombüs aranmalı, mümkünse transözefagiyal EKO düşünülmelidir.	IIB	C
AKS öntanısı ile katetere alınan unstabil hastalarda AKS dışlandıktan sonra PE ayırıcı tanısı için pulmoner anjiyografi düşünülebilir.	IIB	C
PE şüphesiyle başvuran hastada şok veya hipotansiyon yoksa.		
Onaylanmış tanı kriterleri kullanılmalıdır.	I	B
Klinik değerlendirme.		
Klinik olasılık belirleme kuralları uygulanmalı (Wells, Geneva)	I	B
D-Dimer		
Düşük-orta olasılıklı hastalarda D-Dimer istenmelidir. (Basitleştirilmiş kurallarda PE olası değil hasta gurubuna denk	I	A
dDüşüşeür k) olasılıklı hastalarda ister ELISA gibi yüksek sensitiviteli ister Latex gibi daha düşük sensitiviteli yöntem kullanılsın, D-Dimer negatifse PE dışlanmış kabul edilir	I	A
Orta olasılıklı hastalarda D-Dimer düşük sensitiviteli testte (Latex gibi) negatifse ileri tetkik düşünülebilir (ELISA kullanılmış ve D-Dimer negatifse ileri tetkike gerek yoktur.)	IIB	C
Yüksek olasılıklı hastalarda D-Dimer tetkiki istenmesi önerilmez. D-Dimer negatif bile olsa bu hastalarda PE dışlanamaz.	III	B
BT Anjiyografi		
Düşük-orta olasılıklı PE hastalarında normal BT anjiyografi, PE'yi güvenle dışlar.	I	A
Düşük-orta olasılıklı PE hastalarında normal BT anjiyografi, PE yi güvenle dışlayabilir.	Ila	B
İzole subsegmenter pıhtı varlığında PE tanısını doğrulamak için ileri tetkik gerekebilir.	IIB	C
Düşük-orta olasılıklı PE hastalarında normal BT anjiyografi, PE'yi güvenle dışlar.	I	A
Düşük-orta olasılıklı PE hastalarında normal BT anjiyografi, PE yi güvenle dışlayabilir.	Ila	B
İzole subsegmenter pıhtı varlığında PE tanısını doğrulamak için ileri tetkik gerekebilir.	IIB	C
V/Q Sintigrafisi		

Öneri	Öneri Düzeyi	Kanıt Düzeyi
Normal akciğer perfüzyon sintigrafisi PE'yi dışlar.	I	A
Yüksek olasılıklı raporlanmış V/Q PE tanısını doğrular.	IIa	B
Tanısal olmayan bir V/Q sonucunda alt ekstremitelerde USG'de trombüs yoksa ve hasta düşük olasılıklı PE ise PE dışlanır.	IIa	B
Alt ekstremitte kompresyon USG'si		
Bazı seçili hastalarda alt ekstremitte USG ile pıhtı varlığı durumunda ileri tetkik için uygun hastaların saptanması sağlanabilir.	IIb	B
Klinik PE şüpheli hastalarda alt ekstremitte proksimalde DVT saptanırsa PE doğrulanmış sayılır.	I	B
Eğer alt ekstremitte USG ile distal DVT tanısı konulursa PE tanısını onaylamak için ileri tetkik gereklidir.	IIa	B
Pulmoner Anjiyografi		
Klinik değerlendirme ve tetkik sonuçlarının uyuşmadığı hastalarda tanı için pulmoner anjiyografi düşünülebilir.	IIb	C
MR Anjiyografi		
MR anjiyografi PE dışlamada kullanılmalıdır.	III	A

Klinik olasılık değerlendirmesi ile birlikte D-dimer ölçümü acil servise başvuran hastalarda ilk tercih olup, hastaların yaklaşık %30'unda PE tanısının dışlanabilmesini sağlar ve bu yaklaşımla, tedavi verilmeyen hastalarda 3 aylık tromboemboli riski %1'in altındadır (62, 70). Klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda D-dimer ölçümü negatif prediktif değerinin düşük olması nedeniyle yapılmamalıdır (71).

Çoğu merkezde, BT D-dimer düzeyi artmış hastalarda ikinci sıra tetkik, klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda ise birinci sıra tetkik olarak kullanılmaktadır (Şekil 2). Tek Detektörlü Bilgisayarlı Tomografi (TD-BT) veya Multidetektör Bilgisayarlı Tomografi (MD-BT), pulmoner arteriyel ağaçta, en azından segmental düzeyde bir pıhtı gösterdiğinde, PE için tanı koydurucu kabul edilir. Negatif MD-BT sonucunun, geniş ölçekli sonlanım çalışmalarında PE'yi güvenle dışladığı gösterilmiştir (61, 70, 72)

1.6. Pulmoner Emboli'de Tedavi

1.6.1. Hemodinamik ve solunumsal destek

Yüksek riskli emboli hastalarında gelişebilen akut sağ ventrikül yetmezliği, kalp debisindeki azalma sebebiyle ölüme neden olabilir. Bu nedenle bu hastalarda destek tedavisi çok önemlidir.

Deneysel çalışmalar agresif sıvı tedavisinin yararlı olmadığını ve bunun yanında sağ ventrikül fonksiyonunu kötüleştirdiğini ve kalbin kontraktilite kabiliyetini azalttığını göstermiştir (73). Bununla birlikte sınırlı sıvı tedavisi; PE tanılı düşük kardiyak indeksi olan normotansif hastalarda kardiyak fonksiyonların artmasına yardımcı olabilir (73, 74).

Reperfüzyon tedavisini ile birlikte vazopresör tedavisi sıklıkla gerekmektedir. Norepinefrin, direk pozitif inotrop etkisi, SV koroner perfüzyonunu artırması ve sistemik kan basıncını artırması sebebiyle seçilmesi gereken vazopresör ajandır. Vazodilatatörler pulmoner arter basıncını ve pulmoner vasküler direnci azaltabilirler. Fakat bu ilaçlar pulmoner vasküler yapılara özgü olmadıklarından sistemik hipotansiyona neden olabilirler ve bu nedenle kullanımları önerilmemektedir. Çalışmalar levosimendanın pulmoner arter vazodilatasyonu yapmasının yanında sağ ventrikül kontraktilitesini artırarak pulmoner arter basıncını azalttığını, böylece sistemik hipotansiyonu da azalttığını göstermektedir (75) . Hipoksemi çoğu zaman oksijen tedavisi ile düzeltilir. Mekanik ventilasyon ihtiyacı doğduğunda ise hemodinamik yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır. Mekanik ventilasyon sonrası intratorasik basınç artar ve venöz dönüş azalır, bu durum masif PE hastalarında sağ ventrikül yetmezliğini artırır, bu yüzden PEEP (Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı [Pozitive End-Expiratory Pressure]) dikkatli ayarlanmalı, düşük tidal hacim (yaklaşık 6 ml/kg) kullanılmalı ve İnspiryum Sonu Plato Basıncı 30 cm H₂O'nun altında olmalıdır.

1.6.2. Antikoagulan tedavi

Klinik bulgular ve ilk inceleme sonuçlarıyla PE'den özellikle de orta veya yüksek olasılıklı PE'den kuşku olduğunda, tanının kesinleşmesi için yapılacak inceleme sonuçlarını beklemeden antikoagulan tedavi başlanmalıdır. İncelemeler sonucunda PE tanısından uzaklaşırsa bu tedavi sonlandırılabilir (76) .

1.6.2.1. Standart UFH

Unfraksiyone Heparin, antitrombin-III'ün aktif kısmına bağlanarak başta trombin olmak üzere faktör IIa, faktör Xa gibi pıhtılaşmayı sağlayan proteazları inaktive eder (77). İntravenöz infüzyon yada subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparin başlangıç dozu olarak (80U/kg) intravenöz bolus tarzında verildikten sonra (18U/kg/saat) sürekli infüzyon başlanır. Doz ayarlaması aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) göre yapılır. Tedavi öncesi ve bolusdan 4–6 saat sonra aPTT incelemesi yapılır. Heparin tedavisine 5–7 gün devam edilmesi yeterlidir. UHF'nin nadir görülen ancak yaşamı tehdit edebilen diğer bir komplikasyonu ise trombositopenidir (heparinle indüklenen trombositopeni=HİT). HİT oluştuğunda UFH ve DMAH kontrendikedir.

Heparinin yarı ömrü 60–90 dakika olduğundan PTT, genellikle en geç 6 saat içinde normale döner. Kanamanın şiddetine göre yeniden daha düşük dozda heparin başlanır veya alternatif tedavi verilir. İntrakranial kanama gibi yaşamı tehdit eden bir kanama söz konusu ise fibrinojen ve faktör VII içeren kriyopresipitat veya taze donmuş plazma (Genellikle iki ünite) ve heparin antidotu olan protamin sülfat (son 4–6 saatte kullanılan heparinin ünitesi için 1 mg) uygulanır.

Heparinin diğer yan etkileri, osteoporoz, serum aminotransferazlarında yükselme, hiperkalemi, eozinofili, deri reaksiyonları, allerjik reaksiyonlar ve alopesidir. Heparin için kesin kontrendikasyonlar, hasta uyumsuzluğu, belirgin karaciğer hastalığı, santral sinir sistemi veya göz operasyonu öyküsüdür (76).

1.6.2.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Antikoagulan etkilerini ATIII (Antitrombin III)'e bağlanıp, Faktör Xa inhibisyonu yaparak gösterirler. Cilt altı ve günde bir veya iki kez uygulama kolaylığı vardır. Birçok çalışma ile yüksek riskli olmayan PE tedavisinde DMAH'in en az UFH kadar etkin olduğu ortaya konmuştur. Yüksek riskli PE tedavisinde DMAH'lerin kullanımı tercih edilmemelidir. DMAH, hastanede kalış süresini kısaltır, yaşam kalitesini arttırır. Tedavi başlamadan önce ve tedavinin 5. günü yapılan trombosit sayımının dışında laboratuvar monitorizasyonuna gerek yoktur. Eğer tedavi sürdürülecekse 2-3 günde bir trombosit sayımı yeterlidir. Kanama riski UHF'e oranla daha düşük (UFH= %10, DMAH = %3) olmakla birlikte DMAH'lerin

uzun süre kullanımda osteoporoz riski çok daha azdır. Yine daha az oranda trombositopeniye (HİT) neden olmaktadır (76).

1.6.3. Oral antikoagölan tedavi

K vitamini antagonistleri arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç sodyum warfarindir. Oral antikoagölanlar K vitaminine bağı olan dört koagülasyon faktörünün (FII, FVII, FIX, FX) karaciğerde sentezini inhibe ederek etki gösterir. Antikoagölan tedaviye tek başına, direk oral antikoagölan ile başlanılmamalıdır. UFH veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye oral antikoagölanların eklenmesi uygun olur. Tedavinin başlangıç döneminde protein C ve protein S düzeylerinin düşmesine bağı olarak trombojenik bir potansiyel oluşumundan dolayı heparin ile birlikte kullanmak bu prokoagölan etkiyi önler (77).

Tedaviye başlama dozu warfarin için 5mg/gün'dür. Tedavi dozu, protamin zamanı (International Normalized Ratio=INR) değerini 2–2,5 arasında tutacak şekilde ayarlanır. Bu düzey elde edilinceye kadar günlük INR takibi yapılır. Doz ayarlandıktan sonra ilk iki hafta, haftada 2–3 kez, sonra haftada bir kez bakılması yeterlidir. Uzun sürecek tedavilerde ayda bir kez bakılmalıdır. Kanama olunca tedavi kesilir; oral ya da parenteral yoldan 1–2 mg K vitamini verilir. Kanama şiddetli ise IV K vitamini veya taze donmuş plazma ya da protrombin kompleksi verilmelidir. Diğer bir yan etki de deri nekrozudur; tedavinin ilk haftasında gelişir. Plasentaya geçtikleri, düşük oluşturdukları ve embriyopatilere neden olduklarından hamilelerde özellikle ilk trimesterde oral antikoagölanlar kontrendikedir (78).

1.6.2.4. Yeni antikoagölanlar

Dabigatran: Oral olarak kullanılabilen direkt trombin inhibitörüdür. Yarılma süresi 12-17 saattir. Renal yolla atılır. Akut VTE tedavisinde etkinliği ve güvenliliği konusunda yeterli veri yoktur. Sekonder profilaksiste warfarin kadar etkili ve benzer kanama yan etkisine sahip bulunmuştur (79, 80). Nonmasif PE'nin uzun süreli idame tedavisinde 2x150 mg/gün dozunda kullanılabilir. Seksen yaşın üzerinde, gastrit, özofajit ve gastroözofageal reflü eşlik ediyorsa 2x110 mg/gün önerilmektedir. Etkisini nötralize edecek spesifik bir antidotu bulunmamaktadır.

Apiksaban: Oral kullanılan direkt faktör Xa inhibitörüdür. Nonmasif VTE tedavisinde akut dönemde 7 gün 2x10 mg, uzun süreli idame tedavisinde 2x5 mg/gün

olarak önerilmektedir. Akut dönemde standart tedavi kadar etkin olduğu ve uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az major kanama yaptığı bildirilmiştir (80, 81).

Edoksaban: Oral kullanılan direkt faktör Xa inhibitörüdür. Yarılanma süresi 8-10 saattir (82).

Rivaroxaban: Oral kullanılan direkt faktör Xa inhibitörüdür. Hem karaciğer, hem de böbrek yoluyla atılır. DVT ve nonmasif PE için akut dönemde 3 hafta süre ile 2 x 15 mg/gün dozunda sonrasında 20mg/gün tek doz olarak uzun süreli idame dozunda (sekonder profilaksi) kullanılır. Kullanımı esnasında monitorizasyona gerek yoktur. Etkisini nötralize edecek spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Kansere hastaları ve gebelikte yeterli çalışma olmadığından kullanılması önerilmez. (83-85).

1.6.3. Trombolitik tedavi

Şokta ya da hipotansiyonu olan yüksek riskli PE vakalarında trombolitik tedavi önerilmektedir (69). Akut PE’de Trombolitik tedavi, UFH ile tek başına antikoagülasyona göre pulmoner perfüzyonun daha hızlı olmasını sağlar (86, 87). Pulmoner obstrüksiyonun erken çözülmesi pulmoner arter basıncını ve direncini düşürerek sağ ventrikül fonksiyonunun düzelmesini sağlar (87). Trombolizisin faydaları ilk birkaç gün sınırlıdır. Hayatta kalanlarda, tedaviden 1 hafta sonra asıl etkileri görülmeye başlanır (86, 88, 89). Recombinant tissue plasminogen activator’ yani Rekombinant doku plasminojen aktivatorü (rtPA) 2 saatte 100 mg infüzyon olarak iv yoldan verilir. Hastaların yaklaşık %90’ı trombolizise olumlu yanıt verir, klinik ve ekokardiyografik iyileşme 36 saat içinde görülür (90). Trombolitik tedaviden en fazla fayda görüldüğü dönem belirtilerin başlangıcından itibaren ilk 48 saattir, ancak 6-14 güne kadar hastalar fayda görmeye devam ederler (91).

Trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu kanama olduğundan tedaviye başlamadan önce kanama riskini arttıran faktörleri göz önüne almak gerekir. Tedavi öncesi PE tanısının kanıtlanması gerekir. Kanama diyatezi yönünden ayrıntılı bir öykü alınmalı, gastrointestinal ve intrakraniyal anormalliklerin olup olmadığı araştırılmalıdır. Başlangıç testleri olarak; hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı ve kan grubu tayini yapılmalıdır (92).

Tablo 11. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları (59)

Mutlak kontrendikasyonlar

Herhangi bir zamanda gelişen hemorajik inme ya da nedeni bilinmeyen inme
Son 6 ay içinde gelişen iskemik inme
Merkezi sinir sistemi hasarı ya da tümörleri
Yakın zamanda geçirilmiş travma/cerrahi girişim/kafa yaralanması (son 3 hafta içinde)
Son 1 ay içinde geçirilen gastrointestinal kanama
Bilinen kanama

Görece kontrendikasyonlar

Son 6 ay içinde geçici iskemik atak
Oral antikoagülan tedavi
Gebelik ya da gebelik sonrası birinci hafta
Kompresyon uygulanamayan kateter girişleri
Travmatik resüsitasyon
Tedaviye dirençli hipertansiyon (sistolik kan basıncı > 180 mmHg)
İlerlemiş karaciğer hastalığı
Enfektif endokardit
Aktif peptik ülser

1.6.4. Vena Kava Filtresi (VKF)

Filtreler; kalıcı ve geçici çıkarılabilir filtreler olarak iki tiptedir. Vena kava inferior filtreleri genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir.

Vena Kava Filtresi için başlıca endikasyonlar;

- 1) Yüksek kanama riski nedeniyle antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varlığı
- 2) Antikoagülan tedavi sırasında major kanama komplikasyonu gelişmesidir (93).

1.6.5. Pulmoner embolektomi

Trombolitiğe yanıtız ya da trombolitik tedavinin kontraendike olduğu hastalarda, süregelen hipotansiyon ya da kardiyak arrest durumlarında, ayrıca özellikle orta-yüksek riskli PE hastalarda seçilmiş embolektomi kullanılabilir (94).

1.6.5.1. Pulmoner Embolide Uzun Süreli Antikoagülasyon ve Sekonder Profilaksi

Venöz tromboembolizm tedavi altındayken de nüks riski taşıyan bir hastalıktır. Altıncı ayda bile hastaların %50'sinden fazlasında rezidüel trombüs varlığı

gösterilmiştir (95). Nüks riski uzun süreli oral antikoagülan uygulandığında %90 oranında azalmaktadır (96). Nüks oranları antikoagülan tedavi altında düşükken, tedavi sonrası ilk altı ayda en yüksek olmak üzere, sonraki yıllarda giderek azalır (97, 98). Pulmoner tromboembolizm nüksünü, postrombotik sendrom ve tekrarlayan tromboemboliye bağlı pulmoner hipertansiyon gibi PE'nin önemli komplikasyonlarını önlemek amacıyla antikoagülan tedavinin belli bir süre uzatılması gereklidir, bu yaklaşıma "sekonder profilaksi" denir.

- İlk VTE atağı sonrası hastada risk faktörü varlığı araştırılır. VTE ile birlikte immobilizasyon, medikal hastalık, östrojen tedavisi, gebelik, cerrahi yada travma gibi geçici risk faktörleri mevcut ise üç aylık profilaksi önerilir. Bu hastalarda antikoagülan tedavinin uzatılması nüks riskinin azaltılması açısından ek fayda sağlamaz (99, 100).
- İdiyopatik olgularda ilk atak sonrası profilaksi süresi en az üç ay veya daha uzun süreli (altı ay) olmalıdır (101, 102).
- Lupus antikoagülanı varlığı, kanıtlanmış Protein C veya S eksikliği, homozigot faktör V Leiden yada homozigot protrombin G20210A taşıyıcıları, ilk atakları bile olsa sürekli (yaşam boyu) oral antikoagülan kullanımı için adaydırlar (59, 93)
- Kanser hastalarında VTE riski ve nüks oranları yüksektir. Bu hastalarda ilk atakta bile kür sağlanana kadar uzun süreli antikoagülan kullanılmalıdır (93).
- Sekonder profilaksi döneminde venöz Doppler ultrasonografi ile kalıntı (rezidü) trombüsün izlenmesi, tedavi süresini belirlemede yol göstericidir. Oral antikoagülan tedavi sonrası D-dimer düzeylerinin yüksek seyretmesi ya da kalıntı venöz tromboz varlığı nüks için önemli prediktif faktörlerdir (103, 104).

1.6.5.2. Midregional Proadrenomedullin ve Mid-regional Pro-atrial Natriuretic Peptide

Elli iki aminoasid peptid olan adrenomedullin (ADM) akciğer, kalp, gastrointestinal sistem gibi organlarda endotelial dokudan salgılanmaktadır. Fizyolojik olarak bu hormonun siklik adenosin monofosfat (cAMP), nitrik oksit ve böbrek prostaglandin sistemlerinin aracılık ettiği natriüretik, vazodilatör ve hipotansif etkileri vardır. ADM hemodinamik olarak güçlü hipotansif etkileri olan aktif vazodilatör peptiddir (105). Aynı zamanda akut inotropik, vazodilatör, diüretik ve natriüretik

etkileri gösterir ve aldosteron üretimini inhibe eder. Kronik olarak ise, ADM ayrıca antihipertrofik, anti-apoptotik, antifibrotik, antioksidan ve anjiyogenez etkilerine sahiptir. Kronik kalp yetmezliği, hipertansiyon ve kronik renal yetmezlikte ADM yüksek düzeylerde saptanmış ayrıca artmış düzeylerin hastalığın şiddetiyle de ilişkili olduğu bulunmuştur (105-108). Ancak, ADM'nin in vitro stabilitesinin sınırlı olması nedeniyle oluşan ölçüm zorlukları bu belirtecin tanı ve tedavi edici olarak potansiyelinin anlaşılmasını engellemiştir. ADM inaktif prokürsör olan pro-ADM şeklinde salınır ve daha stabil bir peptid olan midregional pro-ADM'nin önemli bir prognostik belirteç olduğu saptanmıştır (109). MR-proADM 93 amino asid içeren preproADM'nin 45 aminoasid içeren daha stabil mid-regional parçasıdır (110). Serum MR-proADM değerlerinin ölçümü ADM'yi doğru bir şekilde yansıtmaktadır (110-112).

Natriüretik peptid ailesinden olan A-tip natriüretik peptid (ANP) atrial gerilmeye bağlı olarak atriumdan salınan diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkilere sahip olan bir peptiddir ve inflamatuvar durumlarda ve hemodinamik stres durumlarında artar. Dolaşımdaki ANP konsantrasyonlarının güvenilir tespiti yarı ömrü sadece 2–5 dakika olduğu için zorlu olabilir. Prohormone, proANP, daha uzun bir yarı ömre sahiptir ve kanda belirgin ölçüde daha stabildir bu nedenle, proANP'nin orta bölgesini (MR-proANP) tespit eden yeni bir test kullanıma sunulmuştur (113). ANP'nin midregional fragmanı olan MR-proANP kanda ANP'ye göre daha stabildir (114).

Midregional proadrenomedullin (MR-proADM) ve mid-regional pro-atrial natriüretic peptide (MR-proANP)'nin akut kardiyovasküler hastalıklarda ve alt solunum yolu enfeksiyonları gibi akut dispne ile gelen olgularda hastalıkların belirlenmesi, risk sınıflandırması ve prognozu öngörmede yararlı bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir (115, 116). Ayrıca yüksek MR-proANP değerlerinin PE ile birliktelik gösterdiği ve yüksek MR-proANP düzeylerinin olası bir PE varlığını saptamada yararlı olabileceği ifade edilmiştir (117).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ile Acil Servise başvuran ve multidedektör pulmoner BT-angiografi ve/veya ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi (V/Q) ile PE tanısı konulan 82 olgu dahil edildi. Anlamlı düzeyde kalp kapak hastalığı olanlar, akut koroner sendrom veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olanlar çalışmaya dahil edilmedi. PE'li olguların demografik verileri, fizik muayene bulguları kaydedildi ve tedavi başlamadan önce AKG örneği, MR-proADM ve MR-proANP için kan örnekleri alındı. Ayrıca PE'li olgularda erken mortalite riskinin belirlenmesinde rutin olarak istenen plazma D-dimer, troponin I (TnI) ve serum brain natriüretic peptide (BNP) değerleri kaydedildi. Akut PE'nin şiddeti Avrupa Kardiyoloji Derneği PE Kılavuzu'nda belirtildiği üzere sistemik sistolik kan basıncı, başlangıç ekokardiyografik değerlendirme sağ ventrikül disfonksiyonu (SVD) bulguları (PE'li olgularda rutin olarak istenmektedir) ve plazma TnI ve BNP düzeylerine göre saptandı. Bu ilk ölçümlerden sonra PE'li olgular hastanede yattıkları süre içerisinde 1. ve 3. ayın sonlarında tüm sebepli ve PE ile ilişkili mortalite açısından değerlendirildi.

Göğüs hastalıkları Polikliniğine başvurmuş fakat fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre herhangi bir patoloji saptanmamış, PE'li hastalar ile benzer yaş ve cinsiyette olan yaklaşık 50 sağlıklı olgu 'Kontrol grubu' olarak alındı ve kontrol grubundan MR-proADM ve MR-proANP düzeyleri ölçüldü.

Arter kangazı (AKG) örnekleri olgularda istirahat halinde, oda havasında ve oda ısısında alındı ve örnekler hastanemiz AKG analiz cihazında çalışıldı. (Rapid lab 348. Biobak., Chiron,bayer Diagnostic,UK).

Pulmoner Emboli olgularda pulmoner arter basıncının (PAB) ve sağ ventrikül disfonksiyonun değerlendirilmesi doppler ekokardiyografi (EKO) ile yapıldı. EKO incelemesi hastanemiz Kardiyoloji kliniği tarafından yapıldı. Olguların mevcut EKO bulgularına göre; sağ ventrikülde hipokinezi (asimetrik veya gecikmiş kontraksiyon), interventriküler sistolik paradoksal hareket ve sağ ventrikül dilatasyonu (end-diastolik çap > 30 mm veya sağ/sol ventrikül çapı oranının >1 olması) bulgularından en azından birinin varlığı sağ ventrikül disfonksiyonu olarak değerlendirildi (118). Sistolik pulmoner arter basıncının >36 mmHg olması pulmoner hipertansiyon olarak tanımlandı (119).

2.1. Laboratuvar ölçümleri

Rutin biyokimya ölçümleri hastanemiz Merkez laboratuvarında yapıldı. (ADVIA 2400, Siemens Healthcare diagnostics Inc.,Tarrytown,USA). Çalışmaya alınan her bir katılımcıdan, PE'li olgularda tanı konulur konulmaz tedavi başlanmadan önce, sağlıklı kontrol grubundan ise aç karnına düz biyokimya tüplerinde 5 ml venöz kan örneği alındı ve bu şekilde toplanan kan örnekleri derhal santrifüj edilerek elde edilen biyolojik sıvılar -80 C'de saklandı. Toplanan serum örneklerinde MR-proADP ve MR-proANP düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. Serum BNP ve Troponin I düzeyleri ADVIA Centaur Analyzer(Siemens Healthcare Diagnostics Inc.,Tarrytown, NY) otoanalizöründe ölçüldü. Çalışmaya alınan tüm olgulara çalışma hakkında bilgi verildi ve hasta onam formu imzalatıldı.

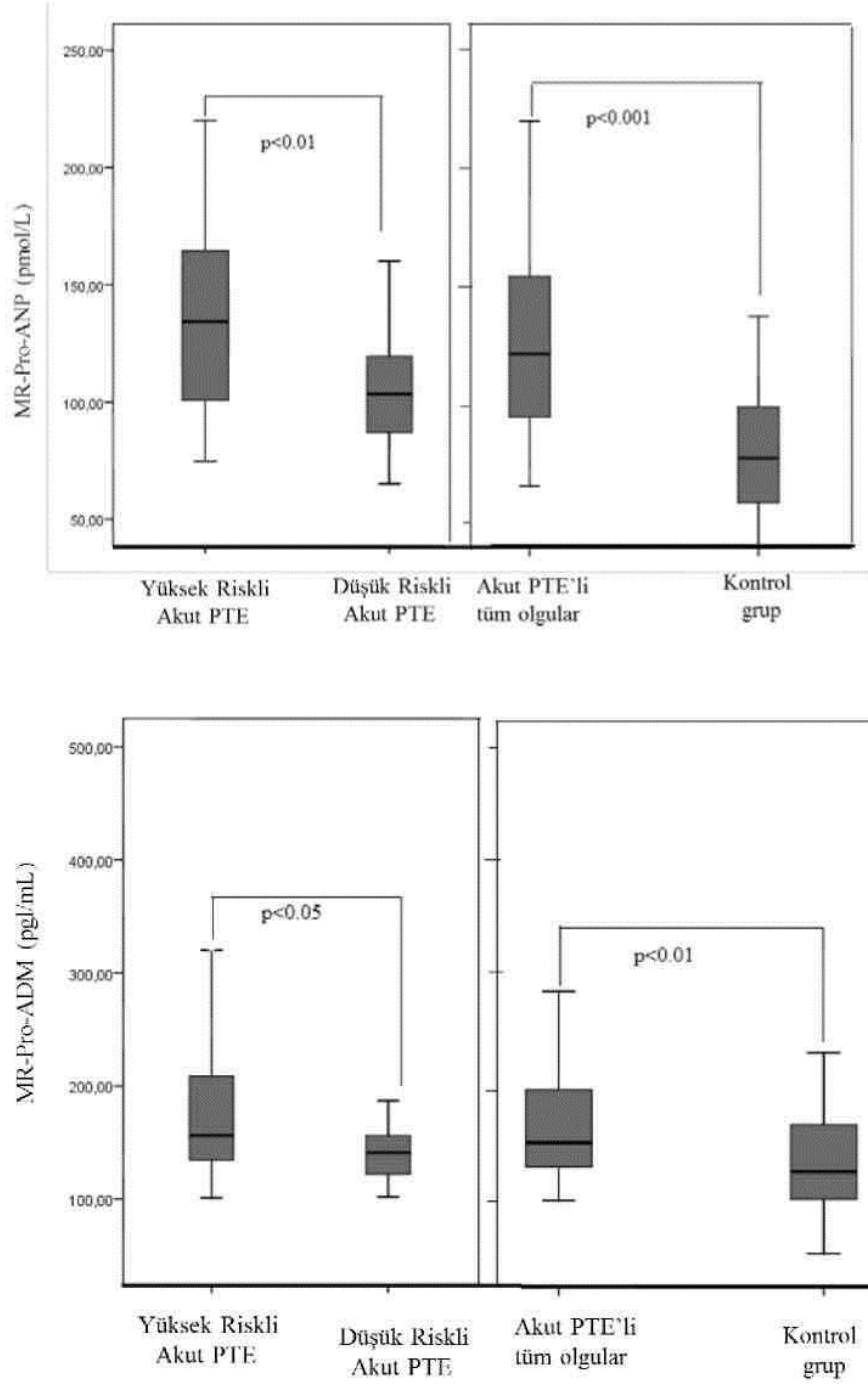
2.2. İstatistiksel analiz

Sonuçlar ortalama±standart deviasyon şeklinde sunuldu ve verileri değerlendirmede 21.0 (IBM SPSS Statistics 21 program, authorization code: d91314f638c364094170; Armonk, NY, USA) istatistik programı kullanıldı. Gruplar arasındaki cinsiyet farkının belirlenmesinde X² testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki farklılıkların saptanmasında ise gruplar arası karşılaştırma için Kruskal-Wallis testi, anlamlılık saptanan parametrelerde grupların ikili karşılaştırılmasında ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi ile yapıldı. P<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. sPESI'ye göre yüksek ve düşük riskli akut PE'li olgularda MR-proANP ve MR-proADM'nin cut-off düzeylerinin ve akut PE'li olgularda yüksek riski öngörmeye MR-proANP ve MR-proADM'nin spesifite ve sensitivitesinin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı.

3. BULGULAR

Çalışmaya 82 akut PE'li olgu [40'ı (%48) erkek ve 42'si (%51. 2) kadın, yaş ortalaması 64.96±17.24] ve 50 sağlıklı kontrol olgu [23'ü (%46) erkek, 27'si (%54) kadın, yaş ortalaması 66.16±14.06] alındı. Akut PE'li olgular ile kontrol grubu arasında yaş ($p>0.05$) ve cinsiyet açısından ($p>0.05$, $X^2=0.096$) istatistiksel olarak fark saptanmadı. Akut PE'li olguların başitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi'ne (sPESI) göre; 27'si (%20. 3) düşük riskli ve 55'i (%41. 4) yüksek riskli idi. Tüm akut PE'li olgular mevcut ESC kılavuzuna göre tedavi edildi. 82 akut PE'li olgunun 7'sinin (% 8.53) hastane yatışı sırasında, 3'ünün (%3.65) 1 aylık takip sırasında ve 3'ünün (%3.65) 3 aylık takip sırasında öldüğü belirlendi. Tüm ölümlerin PE ile ilişkili mortalite (Sağ kalp yetmezliği, hemodinamik kollaps, major kanama vb) olduğu gözlemlendi.

Akut PE'li olguların hematolojik parametreleri Tablo 12'de sunulmuştur. Ortalama serum MR-proANP ve MR-proADM konsantrasyonu akut PE hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.001$, $p<0.01$ sırasıyla) (Şekil 4, Tablo 12). Ayrıca tüm akut PE'li olgular yüksek ve düşük klinik riskli olgular olarak değerlendirildiğinde yüksek klinik riskli olgularda ortalama serum MR-proANP ve MR-proADM düzeyleri düşük klinik riskli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulundu (Şekil 4, Tablo 12).



Şekil 4. Olguların ortalama serum MR-proANP ve MR-proADM düzeyleri.

Tablo 12. Olguların hematolojik parametreleri

	Tüm Akut PE (n=82)	Yüksek riskli Akut PE (n=55)	Düşük riskli Akut PE (n=27)	Kontrol grubu (n=50)
D-dimer (ug/L)	4882.5±5268.5	5617.6±5871.7	3385.03±3375.7	-
BNP (ng/mL)	4022.1±6533.7	4854.6±6297.3 ^a	2326.2±6795.4	-
TnI (ng/mL)	0.14±0.46	0.19±0.54 ^b	0.06±0.20	-
BK (10³/μL)	8358.4±4321.6	8887.4±2817.2	7281.4±2817.2	-
Plt (10³/μL)	268.1±103.1	287.2±110.7 ^b	229.3±73.03	-
sPAP (mmHg)	42.2±19.2	44.9±20.08 ^b	36.7±16.3	-
PaO₂ (mmHg)	67.1±20.7	62.5±20.3 ^a	76.5±18.7	-
PaCO₂	31.8±5.9	31.6±6.2	32.1±5.2	-
pH	7.42±0.06	7.43±0.07	7.42±0.04	-
SaO₂ (%)	88.6±10.2	86.5±11.1 ^a	92.89±6.1	-
MR-proANP (pmol/L)	126.09±38.1 ^c	136.1±38.4 ^a	105.6±28.5	79.6±26.7
MR-proADP (pg/mL)	178.5±82.2 ^d	189.4±87.8 ^b	156.3±65.4	142.1±66.1

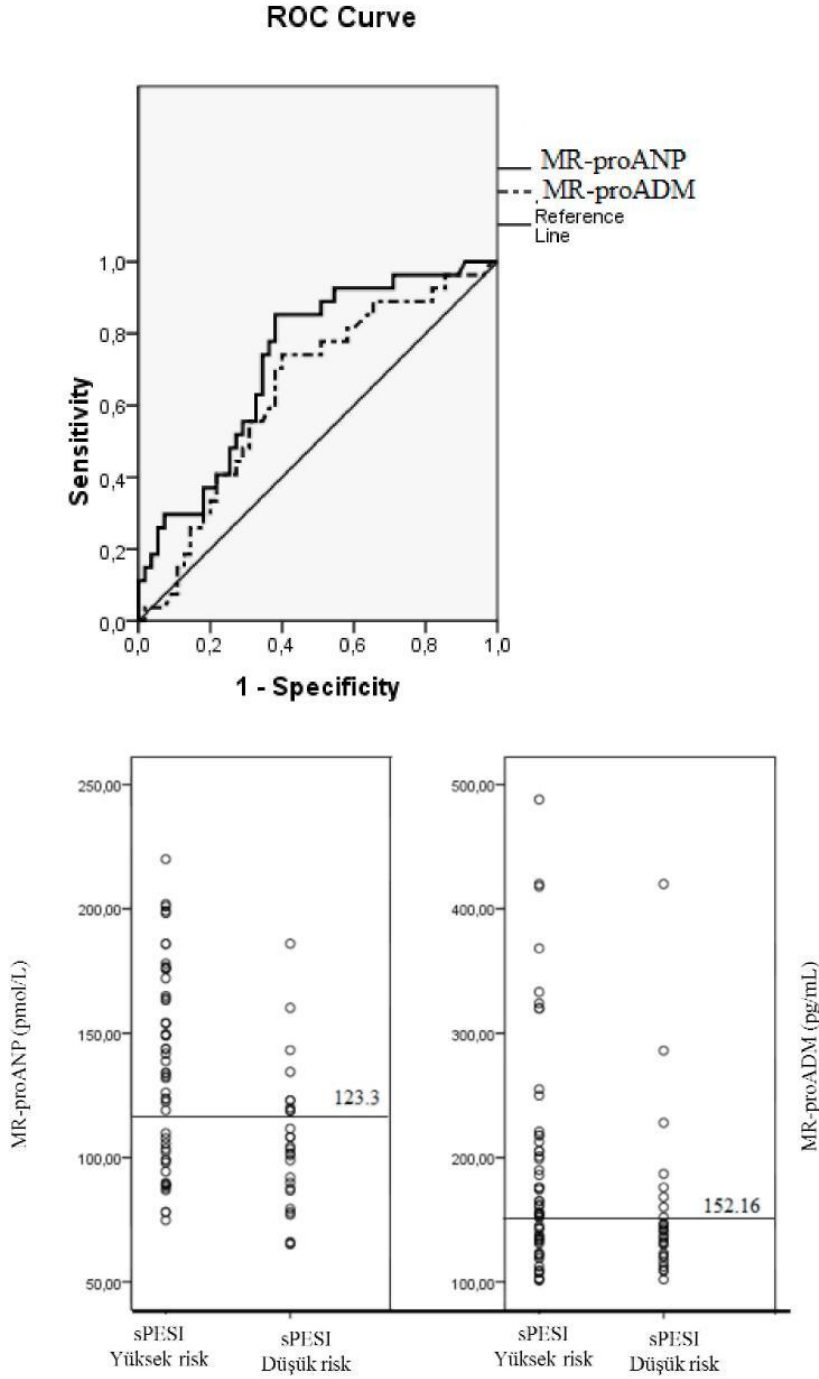
^a p<0. 01; Düşük riskli akut PE'li olgularla karşılaştırıldığında, ^b p<0. 05; Düşük riskli akut PE'li olgularla karşılaştırıldığında, ^c p<0.001; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ^d p<0. 01; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) açısından yüksek riskli olgularda ortalama serum BNP, TnI, trombosit düzeyleri ve sPAB değeri düşük riskli olgulara göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (Tablo 12).

Akut PE'li olguların basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi'ne (sPESI) göre; 27'si (%20. 3) düşük riskli ve 55'i (%41. 4) yüksek riskli idi. Yüksek riskli olguların yaş ortalaması 69. 27±15. 73 ve erkek/kadın oranı 25 (%45.5)/30 (%54.5) iken düşük riskli olguların yaş ortalaması 56.19±17.1 ve E/K oranı ise 15 (%55. 6)/12 (%44.4) idi. sPESI indeksi açısından düşük ve yüksek riskli olgular arasında cinsiyet (Erkek/kadın) açısından fark saptanmadı (p>0. 05, X²: 0. 837) fakat yüksek riskli olguların yaş ortalamasının düşük riskli olgulara göre istatistiksel olarak yüksek olduğu (p<0. 01) belirlendi. sPESI açısından yüksek riskli olgularda ortalama serum BNP, TnI, trombosit düzeyleri ve sPAB değeri düşük riskli olgulara göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (Tablo 12). sPESI yüksek riskli olgularda düşük riskli olgular ile karşılaştırıldığında hastane mortalite oranı yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmadı. Ayrıca sPESI yüksek ve düşük riskli olgular arasında 1. ay, 3. ay ve 3 aylık toplam mortalite oranları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 13) .

Tablo 13. sPESI yüksek ve düşük riskli olgularda hastane, 1. ay, 3. ay ve toplam 3 aylık mortalite oranları

sPESI	Hastane mortalitesi n (%)		1. ay mortalite N (%)		3. ay mortalite n (%)		Toplam mortalite n (%)	
	Ex	Sağ	Ex	Sağ	Ex	Sağ	Ex	Sağ
Yüksek risk	6	49	3	46	2	44	11	44
(n=55)	(10.9)	(89.1)	(6.1)	(93.9)	(4.3)	(95.7)	(20)	(80)
Düşük risk	1	26	0	26	1	25	2	25
(n=27)	(3.7)	(96.3)	(0)	(100)	(3.8)	(96.2)	(7.4)	(92.6)
X ² , p value	1.204, >0.05		1.658, >0.05		0.010, >0.05		2.153, >0.05	



Şekil 5. sPEI'ye göre yüksek ve düşük riskli akut PE'li olgularda MR-proANP ve MR-proADM'nin cut-off düzeyleri ve akut PE'li olgularda yüksek riski öngörmeye MR-proANP ve MR-proADM'nin spesifite ve sensitivitesini gösteren ROC eğrisi (Receiver operating characteristic curve) .

Akut PE'li olgularda sPESI yüksek riski öngörmeye ROC analizi ile MR-proANP için cutt-of ≥ 123.3 pmol/L olarak alındığında AUC 0.727 (95% CI; 0.615-0.839, $p < 0.01$) ve sensitivite %85, spesifite %62 olarak saptandı. MR-proADM için cutt-of ≥ 152.2 pg/mL olarak alındığında AUC 0.643 (95% CI; 0.518-0.767, $p < 0.01$) ve sensitivite %74, spesifite %60 olarak saptandı (Şekil 4).

Mid-regional Pro-atrial Natriuretic Peptide (MR-proANP) ≥ 123.30 pmol/L olan olgularda hastane mortalite oranının istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı (Tablo 14). MR-proADM ≥ 152.2 pg/mL olan olgularda da toplam mortalite oranının istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı saptandı (Tablo 15).

Tablo 14. MR-proANP ≥ 123.3 pmol/L olan olgularda hastane, 1. ay, 3. ay ve toplam 3 aylık mortalite oranları.

MR-proANP	Hastane mortalitesi n (%)		1. ay mortalite n (%)		3. ay mortalite n (%)		Toplam mortalite n (%)	
	Ex	Sağ	Ex	Sağ	Ex	Sağ	Ex	Sağ
<123.3 pmol/L (n=42)	1 (2.4)	41 (97.6)	1 (2.4)	40 (97.6)	2 (5)	38 (95)	4 (9.5)	38 (90.5)
≥ 123.3 pmol/L (n=40)	6 (15)	34 (85)	2 (5.9)	32 (94.1)	1 (3.1)	31 (96.9)	9 (22.5)	31 (77.5)
X^2 , p value	4.178, <0.05		0.574, >0.05		0.157, >0.05		2.586, >0.05	

Tablo 15. MR-proADM ≥ 152.2 pg/mL olan olgularda hastane, 1. ay, 3. ay ve toplam 3 aylık mortalite oranları.

MR-proADM	Hastane mortalitesi n (%)		1. ay mortalite n (%)		3. ay mortalite n (%)		Toplam mortalite n (%)	
	Ex	Sağ	Ex	Sağ	Ex	Sağ	Ex	Sağ
<152.2 pg/mL (n=40)	1 (2.5)	39 (97.5)	1 (2.6)	38 (97.4)	0 (0)	38 (100)	2 (5)	38 (95)
≥ 152.2 pg/mL (n=42)	6 (14.3)	36 (85.7)	2 (5.6)	34 (94.4)	3 (8.8)	31 (91.2)	11 (26.2)	31 (73.8)
X^2 , p value	3.645, >0.05		0.436, >0.05		3.499, >0.05		6.896, <0.01	

Akut PE'li olgularda MR-proANP ile kardiyak belirteçler ve sPAP arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde; sadece MR-proANP ile D-dimer arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.234$, $p < 0.05$). MR-proADM ile hiçbir parametre arasında korelasyon saptanmadı.

Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde de sadece MR-proADM değerinin ≥ 152.2 pg/mL olmasının 3 aylık toplam mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı [$p < 0.05$, OR: 6.742, (% 95 CI: 1.389–32.717)].



4. TARTIŞMA

Pulmoner emboli hastane ölümlerinin %15'inden sorumludur. PE'de ölüm oranı tedavi almayan hastalarda %30'lara varmakta iken erken tanı ve tedavi ile bu oran %3-10'a inmektedir. PE tanısında klinik olarak şüphelenmek ilk adımdır. Hastalığa ait semptom ve bulguların spesifik olmaması ve laboratuvar testleri ile kesin tanı konulamaması PE tanısını zorlaştırmakta, bu sebepten dolayı tedavinin gecikmesi mortaliteyi arttırmaktadır (54, 120, 121) .

Pulmoner Emboliye neden olabilecek nedenler arasında bazı faktörler kadınlara özgü olsa da literatürde kadınlarda PE'nin daha sık görüldüğünü bildiren yayın yoktur. Miniati ve ark. erkek cinsiyetin PE riskini arttıran on etmenden biri olduğunu bildirmişlerdir (122). Kuroki ve ark. (123)'ları PE şüphesi ile BT pulmonar anjiyografi yapılan 631 hastada BT pulmoner anjiyografi ile PE bulunma sıklığının yaş ve cinsiyetten etkilenmediğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 82 akut PE'li olguda erkek ve kadın oranı hemen hemen benzer olarak saptandı [40 (%48) erkek, 42 (%51.2) kadın].

Hirsh ve Hoak (124)'nın yaptığı çalışmada PE için her yıl yaklaşık 600 bin olgu ve 60 bin civarında insan ölümü hesaplanmakta ve genel olarak mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebi olarak kabul edilmektedir. Mortalitesi bu kadar yüksek olan bir durum olması nedeniyle akut PE tedavisinde hızlı ve kesin risk değerlendirmesi önemlidir. Bu nedenle birçok model geliştirilmiştir. Bu modellerden biri olan Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (PESI), risk değerlendirmede kullanılan basit, uygulaması kolay bir modeldir. PESI'nin prognostik kesinliği birçok retrospektif ve prospektif çalışmada gösterilmiştir (125, 126). Ancak PESI çok fazla değişken içermesi nedeni ile klinik kullanımda zaman alan ve pratik olmayan bir yöntemdir. Jimenez ve ark.'nın yaptığı çalışmada, PESI 6 değişkene indirgenerek sPESI geliştirilmiş ve sPESI ile PESI'nin prognostik kesinliği birbirine benzer bulunmuştur. Bu çalışmada sPESI ile düşük riskli bulunan olgularda kısa dönem mortalite %1, yüksek riskli olgularda %10,9 olarak saptanmıştır (4). Nordenholz ve ark.'nın (127) yaptığı araştırmaya göre 168 hastadan 91'inin (%54,2) düşük risk grubunda olduğu (sensitivite %83) ve bu hastaların sadece 5'inin (%5,4) öldüğü bildirilmiştir. Aujesky ve ark. (128) tarafından yapılan çalışmada PESI sınıflarına göre mortalite oranları sınıf 5 için %24,4, sınıf 4 için %10,4, sınıf 3 için %3,1, sınıf 2 için

%1 ve sınıf 1 için %0 olarak bulunmuştur. Donze ve ark.'nın (129) çalışmasında PESI sınıf 1'de mortalite % 0, sınıf 5'te ise % 17.9 bulunmuştur. Morgenthaler ve Struck (130) 'nın yaptığı çalışmada ise PESI sınıf 1, 2 ve 3'te mortal olgu görülmezken, sınıf 5'te 30 günlük mortalite %9.2 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise sPESI açısından yüksek riskli olgularda ortalama serum BNP, TnI, trombosit düzeyleri ve sPAB değeri düşük riskli olgulara göre istatistiksel olarak yüksek bulunmakla birlikte; sPESI yüksek riskli olgularda düşük riskli olgular ile karşılaştırıldığında hastane mortalite oranı yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmadı. Ayrıca sPESI yüksek ve düşük riskli olgular arasında 1. ay, 3. ay ve 3 aylık toplam mortalite oranları açısından da istatistiksel fark saptanmadı.

Adrenomedullin, vazodilatatör etkili güçlü bir peptiddir. Vasküler endotelial doku ve düz kas hücrelerinde sentezlenerek buradan salınır (105). Dolaşımdaki ADM'nin yarı ömrü kısa, plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek ve %85'inin inaktif prekürsörler halinde bulunması nedeniyle klinik çalışmalarda daha kararlı ve ölçümü kolay bir prekürsörü olan MR-proADM kullanılmaktadır (130). MR-proADM'nin septik şok, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, hipertansiyon gibi birçok hastalıkta serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (131, 132). Özellikle kardiyak outputda artış, GFR üzerine etkileri ve natriüretik etkisi (133) yanında, vazodilatasyon ve hipotansif etkisi gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olmasından dolayı kardiyovasküler araştırmalar açısından ilgi odağı haline gelmiştir. Haaf ve Twerenbold (134) 'nın yaptığı uluslararası ve çok merkezli bir çalışmada acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda MR-proADM'nin tanısal ve prognostik değeri araştırılmış ve 1179 göğüs ağrılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada miyokard infarktüsü için MR-proADM'nin diagnostik bir biyokimyasal belirteç olmadığı; daha ziyade mortalite açısından önemli bir biyokimyasal belirteç olduğu görüşü belirtilmiştir. Nordenholz ve Mitchell (135)'in 50 biyokimyasal belirtecin PE'de tanısal değerini araştırdığı çalışmasında PE tanılı 304 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve aralarında ADM'ninde bulunduğu 50 biyobelirteç içinde sadece D-dimer, CRP ve myeloperoksidazın PE tanısı için bir biyokimyasal belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmaya göre MR-proADM tanısal bir belirteç olarak saptanmamıştır. Yamamoto ve Ikeda (136)'nın 15 mitral stenozlu hastada yaptığı bir çalışmada PAB, pulmoner arteriyel wedge basınç (PAWB) ve sol atrial basınç ile

plazma ADM seviyeleri arasında önemli bir ilişki tespit edilmiştir. Aynı çalışmada sağ atrium ve periferal ven plazma ADM seviyeleri sol atriuma oranla daha yüksek olarak bulunmuştur. Pinto ve Sekizawa (137) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, pulmoner arterler üzerine ADM ve kalsitonin gen bağlantılı peptid (KGBP)'in vazodilatatör etkileri araştırılmıştır. Guinea-pig'lerde yapılan bu çalışmada, ADM'nin vazodilatatör etkisi KGBP'ye göre daha düşük bulunmasına karşın her ikisinin de güçlü pulmoner vazodilatatör olduğu sonucuna varılmıştır. Bu iki ayrı çalışma ile gösterilen; ADM'nin sistemik konsantrasyonlarının PAB ve PVD ile pozitif ilişkisi, bu molekülün PAB ve PVD üzerine düzenleyici rolü olduğunu düşündürmektedir (132, 136). Son zamanlarda yapılan BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) çalışmasında acil servise başvuran ve şikayetleri arasında akut solunum sıkıntısı olan hastalarda, primer sonlanım noktası 90 günlük mortalite alındığında, MR-proADM, Brain Natriüretik Peptid (BNP) ile karşılaştırılmış, 90 günlük mortaliteyi öngörmede MR-proADM %73 (%95 CI) doğruluk oranına sahip iken, BNP'de bu oran %62 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada yapılan troponin yükselmesi, yaş, cinsiyet, kreatinin gibi faktörler ayarlandığında yapılan çok değişkenli Cox orantısal risk analizinde BNP bağımsız bir prognostik değer ifade etmezken, MR-proADM'nin bağımsız bir prognostik değerinin olduğu izlenmiştir. Bu çalışmada acil servise akut dispne ile başvuran 1641 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (%34,6'sı akut KY, %12,2'si KOAH, %7'si astım, %6,8'i pnömoni, %6,5'u orjini bilinmeyen göğüs ağrısı, %3,7'si bronşit, %3,4'i aritmi, %2,4'ü AKS, %2,3'si PE, %1,6'sı grip, %18,5'u diğer). Kalp yetmezliği dışlandığında özellikle KOAH, pnömoni ve PE'de 90 günlük mortaliteyi göstermede MR-pro ADM'nin önemli bir biyokimyasal belirteç olduğu belirtilmiştir (138, 139). Yaşlı nonmasif PE'li olgularda risk belirlenmesinde kardiyak ve non-kardiyak belirteçlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada da MR-proADM'nin PE ile ilişkili mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır (140). Bir diğer çalışmada NT-proBNP ve MR-proADM'nin akut PE'deki sonuçların değerlendirilmesinde benzer prediktif değere sahip olduğu ancak MR-proADM'nin PE'de tüm nedenlere bağlı mortaliteyi tahmin etmede daha üstün olduğu saptanmıştır (141). Pulmoner hipertansiyon ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu olgularda MR-proADM ve MR-proANP'nin değerlendirildiği bir çalışmada MR-proANP'nin daha çok hemodinamik durumu yansıttığı MR-proADM'nin ise

daha çok egzersiz kapasitesiyle ilişkili olduğu ve MR-proADM'nin bu olgularda 1 yıllık sağkalımı gösteren bağımsız bir parametre olduğu saptanmıştır (142). Çalışmamızda MR-proADM ve MR-proANP ile hemodinamik parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır.

A-tip natriüretik peptid primer olarak atriyumda sentezlenir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve sol ventrikül hipertrofinde, ventrikülden de sentezlenir. Damar içi volüm artışı nedeniyle atriyum duvar geriliminin artışı ANP sentezini artırır. Bunun yanında arginin, vazopresin ve katekolaminler de ANP salınımını direkt yoldan uyarırlar. Atriyumdaki miyositlerin içindeki granüllerde depo halinde bulunur. Depodaki proANP, salgılanma sırasında membrana bağlı bulunan atriyopeptidaz tarafından C-terminal ve N-terminal parçalara ayrılır. 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik aktif formudur. N-terminal-proANP (NT-pro-ANP), yüksek molekül ağırlığa sahiptir ve natriüretik, diüretik, damar gevşetici etkilere sahip küçük parçalara ayrıldığı düşünülmektedir. Plazmada aktif parçalar halindeki NT-proANP varlığını bildiren yayınlar mevcuttur. Kalp yetersizliğinde ANP'nin antiparalel dimeri olan beta ANP, miyokard ve plazmada tespit edilmiştir (143). Natriüretik peptidlerin bir gerilme mekanizması sonucu salındığı ve sol ventrikül yetmezliği, hipoksemik kor pulmonale ve birincil pulmoner hipertansiyon gibi sol-sağ atrial ve ventriküler basınçlarda yükselmeye neden olan bir dizi durum sonucu yükseldiği düşünülmektedir (144-148). Akut hipoksi ANP için güçlü bir uyarıcı olmasına rağmen BNP için değildir ve pulmoner emboli hastalarında görülen hipoksi de yükselmiş ANP değerleriyle ilişkili olabilir (149). Vazodilatasyon ve natriüreti uyararak hemodinamik fonksiyonda değişikliğe neden olan bir durum olduğunda da natriüretik peptidlerin salgılanabildiği düşünülmektedir (150, 151). Kronik yüksek sağ ventrikül basıncına sahip asemptomatik konjenital kalp hastalığı olan hastalarda da ANP ve BNP seviyeleri yüksek olabilmektedir (152). Kennedy ve ark. (153) ve Kiely ve ark. (154)'nın yaptıkları çalışmalarda yüksek MR-pro-ANP düzeylerinin pulmoner embolide tanısal değerinin olduğu, natriüretic hormonların pulmoner embolinin şiddet ve prognozunu öngörebileceği tespit edilmiştir. Yüksek MR-proANP düzeyleri PE'nin tanısında anlamlı görünmekle birlikte, akut kalp yetmezliği ve PE'nin ayırıcı tanısında natriüretik peptidlerin çok da yararlı olmadığı fakat yüksek MR-proANP

değerlerinin eşlik eden bir PE varlığı açısından dikkate alınması gerektiği belirtilmektedir (117).

Son 10 yılda normotansif PE'li olgularda risk sınıflandırılmasında birçok biyokimyasal belirteç çalışılmıştır. Bizim çalışmamızda da ortalama serum MR-proANP ve MR-proADM konsantrasyonunun akut PE hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksek olduğu ve yüksek klinik riskli olgularda ortalama serum MR-proANP ve MR-proADM düzeylerinin düşük klinik riskli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı. Ayrıca ortalama serum MR-proANP düzeyleri D-dimer ile pozitif korelasyon gösterdi. Aynı zamanda çalışmamızda Akut PE'li olgularda sPESI yüksek riski öngörmede ROC analizi ile MR-proANP için cutt-of ≥ 123.3 pmol/L olarak alındığında AUC 0.727, sensitivite %85, spesifite %62 olarak, MR-proADM için cutt-of ≥ 152.2 pg/mL olarak alındığında AUC 0.643, sensitivite %74, spesifite %60 olarak saptandı. MR-proANP ≥ 123.30 pmol/L olan olgularda hastane mortalite oranı, MR-proADM ≥ 152.2 pg/mL olan olgularda da toplam mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. MR-proADM değerinin ≥ 152.2 pg/mL olmasının 3 aylık toplam mortalite riskini yaklaşık 6.7 kat artırmakta olduğu görüldü. Çalışmamızın sonuçları başta MR-proANP olmak üzere her iki belirtecin de PE'li olgularda yüksek riski ve kötü prognozu belirlemede kolay ölçülebilir bir parametre olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak

1-Çalışmamızda akut PE'li olgularda ortalama serum MR-proANP ve MR-proADM düzeylerinin yükseldiği

2-Aynı zamanda akut PE'li yüksek klinik riskli olgularda ortalama serum MR-proANP ve MR-proADM düzeylerinin düşük klinik riskli olgulara göre daha yüksek olduğu; olguların risk değerlendirilmesinde sPESI indeksine ek katkı sağlayabilecek, özellikle yüksek riskli olguların belirlenmesinde kolay ölçülebilir bir parametre olabileceği düşünülmüştür.

5. KAYNAKLAR

1. Konstantinides S, Gollhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assesment and management. *Eur Heart J* 2012; 33: 3014-3022.
2. Vishal S, Mehta N. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012; 8: 957-969.
3. Puls M, Dellas C, Lankeit M. Heart-type fatty acid binding protein permits early risk stratificationof pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007; 28: 224-229.
4. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006; 27: 476-478.
5. Klip I, Voors A, Anker S. Prognostic value of mid- regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart* 2001; 97: 892-898.
6. Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A. Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chem* 2004; 50: 234-261.
7. Maisel A, Mueller C, Nowak R. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in acute Heart failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2062-2076.
8. Yardan T. Pulmoner Embolide Sağ Ventrikül Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde BTipi Natriüretik Peptid'in Yeri. Uzmanlık tez. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, 2005.
9. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14-18.
10. Topson VF. Pulmonary embolism. In: FusterV, Alexander RW, O'Rourke RA(eds). *Hurst's The Heart*. 10th edition. NewYork: McGraw-Hill Co, 2001: 1625-1643.
11. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-619.

12. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-1189.
13. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007; 131: 517-523.
14. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-484.
15. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259-270.
16. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 4-8.
17. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245-1248.
18. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-1052.
19. Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1-14
20. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-981.
21. Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009; 57: 466-482.
22. Erbaycu AE, Tuksavul F, Uçar H, Güçlü SZ. Kırk dokuz pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2004; 18: 113-118.
23. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DH. Factors Associated with An Antemortem Diagnosis of Major Pulmonary Embolism. *Am J Med* 1982; 73: 822-826.
24. Data from NIH-Sponsored urokinase and streptokinase clinical trials. *Am J Med* 1997; 62: 355-360.

25. Data from NIH-sponsored PIOPED trial. Chest 1991; 100: 598-603.
26. Alfred P, Fishman, MD. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. Fourth Edition, 2009: 1423-1447.
27. Türk Toraks Derneği. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi, 2010; 10: 11.
<http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/112201615430-Tamami.pdf> (Erişim Tarihi 20.06.2018)
28. Sanchez O, Planquette B, Meyer G. Update on acute pulmonary embolism. Eur Respir Rev 2009; 18: 137-147.
29. Wells PS, Anderson DR, Rodger M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the Simpli RED D-dimer. Thromb Haemost 2000; 83: 416-420.
30. Le Gal G, Righini M, Roy PM. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006; 44: 165-171.
31. Klok FA, Kruisman E, Spaan J. Comparison of the revised Geneva Score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2008; 6: 40-41.
32. Afzal A, Hüsam A. Leucosytosis in acute pulmonary embolism. Chest 1999; 115: 1329-1332.
33. Turan F, Uzaslan EK. Pulmoner emboliye retrospektif bakış. Akciğer Arşivi 2001; 2: 79-84.
34. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 144: 812-821.
35. Uresandi F, Blanquer J, Conget F. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. Arch Bronconeumol 2004; 40: 580-594.
36. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med 2002; 162: 747-756.

37. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1006-1011.
38. Miniati M, Prediletto R, Formichi B. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-871.
39. Stein PD, Hull RD, Patel KC. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
40. Stein PD, Terrin ML, Hales CA. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
41. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 2001; 120: 474-481.
42. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999; 13: 616–621.
43. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005; 331: 259-260.
44. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 180–183.
45. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D. 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). *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-3073.
46. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002; 90: 507–511.

47. Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-452.
48. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004; 116: 84-90.
49. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003; 24: 29-38.
50. James H. Thrall, Harvey A Ziesmann. *Nuclear Medicine: Requisites*. London: Mosby 2th ed. 2002: 145-167.
51. Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli. 3. Baskı ASD Toraks Yayınları, 2001: 65–72.
52. Blachere H, Latrabe V, Montaudon M. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 1041–1047.
53. Barton RE, Lakin PC, Rösch J. Pulmonary arteriography: indications, technique, normal findings and complications. Baum S, (eds). *Abram's Angiography Vascular and Interventional Radiology*. 4th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1997: 768-785.
54. Copenland AR. Sudden natural death due to pulmonary thromboembolism in the medical examiner's jurisdiction. *Md Sci Law* 1987; 27: 188-189.
55. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 743-750.
56. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012; 125: 465-470.
57. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577-582.

58. Casper W, Konstantinides S, Geibel A. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-1171.
59. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV. 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). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-2315.
60. Meyer G, Vicaut E, Danays T. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402-1411.
61. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-179.
62. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98-107.
63. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule out criteria. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 772-776.
64. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144: 157-164.
65. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001; 85: 628-634.
66. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2245-2251.

67. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468.
68. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome based meta analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2537-2541.
69. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110: 744–749.
70. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multidetector row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352: 1760–1768.
71. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 27: 1-5.
72. Ghanima W, Almaas V, Aballi S, Dorje C, Nielssen BE, Holmen LO, et al. Management of suspected pulmonary embolism (PE) by D-dimer and multi-slice computed tomography in outpatients: an outcome study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 296–304.
73. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60: 132–135.
74. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27: 540-544.
75. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 1948–1954.
76. Ekim N. Pulmoner tromboembolizm. İzmir: Türk Toraks Derneği V. Kış Okulu Ders Notları, 2006: 259-269.

77. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Yayinevi, 2000: 584-617.
78. Öngen G. Venöz Tromboembolizm. Türk Toraks Derneği Mesleki Gelişim Kursu Ders Notları, 2007: 66-77.
79. Agnelli G, Buller HR, Cohen A. AMPLIFY-EXT investigators. Oral apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708.
80. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK. RE-MEDY trial investigators. RE-SONATE trial investigators. Extended use of dabigatran, varfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709-718.
81. Hokusai-VTE investigators, Buller HR, Decousus H. Edoxaban versus varfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406-1415.
82. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 743-753.
83. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-2510.
84. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-1297.
85. Rojas-Hernandez CM, Garcia DA. The noval oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 117-126.
86. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520-526.
87. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-511.

88. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 125: 82–86.
89. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998; 82: 966–970.
90. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043–1050.
91. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184–188.
92. PIOPED investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism: a collaborative study by the PIOPTED investigators. *Chest* 1990; 97: 523-533.
93. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guidelines (8th edition) . Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008; 133: 454-545.
94. Tapson VF. Treatment of acute pulmonary embolism. *Uptodate* 2007; 15: 2-3.
95. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thrombus in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 192-197.
96. Prins MH, Hutten BA, Kopman MM, Büller HR. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 1999; 82: 892-898.
97. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A. The long-term clinical course of acute deep venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
98. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ. Comparison of flow-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-639.

99. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007; 334: 674-675.
100. Pinede, L, Ninet, J, Duhaut, P. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 24-53.
101. Ridker, PM, Goldhaber, SZ, Danielson, E. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425.
102. Kearon, C, Gent, M, Hirsh, J. A comparison of threemonths of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-903.
103. Palareti G, Legnani C, Cosmi B. Predictive value of D-dimer test for recurrent VTE after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous Idiopathic event in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313-318.
104. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent VTE. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955-960.
105. Jougasaki M, Burnett Jr JC. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci* 2000; 66: 855-872.
106. Jougasaki M, Rodeheffer RJ, Redfield MM, Yamamoto K, Wei CM, McKinley LJ, et al. Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. *J Clin Invest* 1996; 97: 2370-2376.
107. Jougasaki M, Wei CM, McKinley LJ, Burnett JC. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 286-289.
108. Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Ishimitsu T, Eto T, Kangawa K, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1424-1431.

109. Klip I, Voors A, Anker S. Prognostic value of mid- regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart* 2001; 97: 892-898.
110. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004; 25: 1369 –1372.
111. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometricassay. *Clin Chem* 2005; 51: 1823–1829.
112. Caruhel P, Mazier C, Kunde J, Morgenthaler NG, Darbouret B. Homogeneous time-resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system BRAHMS KRYPTOR®. *Clin Biochem* 2009; 42: 725–728.
113. Haehling S, Jankowska EA, Morgenthaler NG, Vassanelli C, Zanolla L, Rozentryt P. et al. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1973–1980.
114. Globits S, Frank H, Pacher B, Huelsmann M, Ogris E, Pacher R. Atrial natriuretic peptide release is more dependent on atrial filling volume than on filling pressure in chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1998; 135: 592–597.
115. Potocki M, Breidhardt T Reichlin T, Hartwiger S, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *J Intern Med* 2010; 267: 119-129.
116. Peacock WF. Novel biomarkers in acute heart failure: MR pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 1433-1435.
117. Heining L, Giesa C, Ewig S. MR-proANP, MR-proADM, and PCT in patients presenting with Acute dyspnea in a Medical Emergency Unit. *Lung* 2016; 194: 185-191.

118. Golpe R, Perez-de-Llano LA, Castro-Anon O. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable pulmonary embolism. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 1370-1376.
119. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 1-14.
120. Mayo JR. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-452.
121. Metintas M. Pulmoner Tromboemboli. 3. Baskı, ASD Toraks Yayınları, 2001: 65-72.
122. Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 114: 173-179.
123. Kuroki M, Nishino M, Takahashi M. Incidence of pulmonary embolism in younger versus older patients using CT. *J Thorac Imaging* 2006; 21: 167- 171.
124. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on thrombosis. *Circulation* 1996; 93: 2212-2245.
125. Jimenez D, Yusen RD, Otero R. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007; 132: 24-30
126. Jimenez D, Aujesky D, Diaz G. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383-1389.
127. Nordenholz K, Ryan J, Atwood B, Heard K. Pulmonary Embolism Risk Stratification: Pulse Oximetry And Pulmonary Embolism Severity Index *J Emerg Med* 2011; 40: 95-102.
128. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041-1046.

129. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis* 2009; 12: 24-29.
130. Morgenthaler NG, Struck J. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* 2005; 51: 1823-1829.
131. Jougasaki M, Rodeheffer RJ. Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. *J Clin Invest* 1996; 97: 2370-2376.
132. Nishio K, Akai Y. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 953-957.
133. Kitamura K, Kangawa K. Adrenomedullin and PAMP: discovery, structures, and cardiovascular functions. *Microsc Res Tech* 2002; 57: 3-13.
134. Haaf P, Twerenbold R. Midregional pro-adrenomedullin in the early evaluation of acute chest pain patients. *Int J Cardiol* 2013; 168: 1048-1055.
135. Nordenholz KE, Mitchell AM. Direct comparison of the diagnostic accuracy of fifty protein biological markers of pulmonary embolism for use in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 795-799.
136. Yamamoto K, Ikeda U. Plasma levels of adrenomedullin in patients with mitral stenosis. *Am Heart J* 1998; 135: 542-549.
137. Pinto A, Sekizawa K. Effects of adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide on airway and pulmonary vascular smooth muscle in guinea-pigs. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1477-1483.
138. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in ACute Heart failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2062–2076.
139. Novel biomarkers in acute heart failure: Available from: <https://www.researchgate.net/publication/261801727> Novel biomarkers in acute heart failure MR-pro-adrenomedullin [accessed Jul 27 2018].

140. Vuilleumier N, Simona A, Méan M, Limacher A, Lescuyer P, Gerstel E, et al. Comparison of Cardiac and Non-Cardiac Biomarkers for Risk Stratification in Elderly Patients with Non-Massive Pulmonary Embolism. *PLoS One* 2016; 11: 0155973
141. Pedowska-Włoszek J, Kostrubiec M, Kurnicka K, Ciurzynski M, Palczewski P, Pruszczyk P. Midregional proadrenomedullin (MR-proADM) in the risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013; 132: 506-510.
142. Kolditz M, Seyfarth HJ, Wilkens H, Ewert R, Bollmann T, Dinter C, et al. MR-proADM Predicts Exercise Capacity and Survival Superior to Other Biomarkers in PH. *Lung* 2015; 193: 901-910.
143. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-377.
144. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316–22.
145. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9–13.
146. Davidson NC, Abdelwahab AN, Hanson JK. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide and N-Terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828–831.
147. Lang CC, Coutie WJ, Struthers AD. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* 1992; 83: 529–533.
148. Morice AH, Pepke-Zaba J, Brown MJ. Atrial natriuretic peptide in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1990; 3: 910–913.
149. Cargill RI, McFarlane LC, Coutie WJ. Acute neurohormonal responses to hypoxaemia in man. *Eur J Appl Physiol* 1996; 25: 256–260.
150. Cargill RI, Struthers AD, Lipworth BJ. Comparative effects of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide on the aldosterone and pressor responses to angiotensin II in man. *Clin Sci* 1995; 88: 81–86.

- 151.** Cargill RI, Lipworth BJ. Pulmonary vasorelaxant activity of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in humans. *Thorax* 1995; 50: 183–185.
- 152.** Tulevski II, Groenink M, Der Wall EE. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart* 2001; 86: 27–30.
- 153.** Kennedy NS, Pirzada O, Batchelor SA, Struthers AD, Lipworth BJ. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med* 2005; 99: 1286–1291.
- 154.** Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, Batchelor SA, Struthers AD, Lipworth BJ, et al. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intens Care Med* 2008; 34: 2147–2156.

6. ÖZGEÇMİŞ

09.06.1985 tarihinde Malatya’da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Malatya’da tamamladım. 2003 yılında Malatya Fen lisesinden mezun olup İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesine girdim. 2010 yılında tıp fakültesinden mezun oldum ve 2014 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’na araştırma görevlisi olarak girdim.

