

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER EMBOLİ TANISINDA, ŞİDDETİNİN
BELİRLENMESİNDE VE PROGNOZUNDA SERUM
COPEPTİN SEVİYELERİNİN DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Olgun AŞIK

Trabzon – 2016

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER EMBOLİ TANISINDA, ŞİDDETİNİN
BELİRLENMESİNDE VE PROGNOZUNDA SERUM
COPEPTİN SEVİYELERİNİN DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Olgun AŞIK

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Süleyman TÜREDİ**

Trabzon - 2016

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen, kendilerinden bilimsel ve insani anlamda çok şeyler öğrendiğim ve tezimin hazırlanmasında çok değerli yardımları bulunan tez danışmanım Prof. Dr. Süleyman TÜRREDİ' ye,

Tecrübe ve bilgi birikimi ile bana ışık tutan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ, Doç. Dr. Süha TÜRKMEN, Yrd. Doç. Dr. Yunus KARACA, Yrd. Doç. Dr. Aynur ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. Özgür TATLI ve Yrd. Doç. Dr. Umut ERYİĞİT'e,

Çocukluğumdan beri tanıdığım ve uzmanlık eğitimim boyunca da birlikte çalıştığım kardeşlerim Uzm. Dr. Melih İMAMOĞLU ve Uzm. Dr. Ömer BEKÂR'a,

Kimi zaman keşke tanışmasaydık dedirten ama gerçekten çok sevdiğim Dr. Yasin EROL'a, ayrıca bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen çok değerli kıdemlilerim Uzm. Dr. Erkan ERDEM, Uzm. Dr. Ömer FAZLI'ya, Uzm. Dr. Özgen Gönenç Çekiç ve Uzm. Dr. Havva Semra Vuran'a

Tezimin hazırlanmasında ve uygulanmasında bana yardımcı olan Dr. Mustafa ÇİÇEK, Dr. Metin YADİGAROĞLU, Dr. Sinan PASLI başta olmak üzere tüm diğer saygıdeğer asistan arkadaşlarıma,

Tezimin uygulanmasında emekleri olan tüm acil servis hemşirelerine,

Beraber görev yaptığım tüm paramedik, teknisyen ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Beni ben olmam için yetiştiren ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim annem, babam ve canım abime

Kraliçeler en son çıkar diyerek tabi ki hayatımı paylaştığım ve çocuğumun annesi, sevgili eşim Esra AŞIK'a ve dünyalar tatlısı biricik kızım Elif Naz'ıma

Tezime sağladığı katkılardan dolayı KTÜ - Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

Teşekkür ederim.

ÖZET

AKUT PULMONER EMBOLİ TANISINDA, ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİNDE VE PROGNOZUNDA SERUM COPEPTİN SEVİYELERİNİN DEĞERİ

Amaç: Akut Pulmoner emboli (APE) tanısında, şiddetinin belirlenmesinde ve prognozunda serum copeptin seviyelerinin değerinin belirlenmesi.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak yapılan bu çalışmada acil servise APE şüphesi ile başvuran 165 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi çekildi ve hastalar APE (+) ve APE (-) şeklinde iki gruba ayrıldı. Copeptin (COP) düzeyleri bu iki grup arasında karşılaştırıldı.

APE olan hastalar 2014 Avrupa Kardiyoloji Derneği Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzunda belirtildiği gibi erken mortalite risklerine göre gruplandırıldı ve COP düzeyleri bu gruplar arasında karşılaştırıldı.

APE olan hastalar entübasyon ve mekanik ventilatör ihtiyacı, vasopressör desteği ihtiyacı, kardiyopulmoner resüsitasyon ve ölüm gibi klinik sonlanımlara göre iyi klinik sonlanım ve kötü klinik sonlanım gruplarına ayrıldı ve COP düzeyleri bu gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: PE olmayan grupta COP ortanca değeri 972.45 pg/ml (178.6-1611.2), PE olan grupta COP ortanca değeri 917.2 pg/ml (104.9-1693.8) olarak belirlendi ve iki grup arasında başvuru anındaki COP değerleri açısından anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p=0.353$).

Erken mortalite riskine göre ayrılan gruplardan orta-düşük riskli grupta COP ortanca değeri 979.7 pg/ml (299.6-1605.9), orta-yüksek riskli grupta ortanca değeri 868.05 pg/ml (104.9-1693.8), yüksek riskli grupta ortanca değeri 762.1 pg/ml (266.5-1435.1) olarak belirlendi. Bu değerler birbiriyle kıyaslandığında 3 grup arasında COP değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilemedi (tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$).

İyi klinik seyirli grupta COP ortanca değeri 923.95 pg/ml (104.90-1693.80) iken; kötü klinik seyirli grupta COP ortanca değeri 575.0 pg/ml (152.10-1450.40) idi.

Bu iki değer birbiriyle kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.535$).

Sonuç: Çalışmamız sonuçlarına göre APE şüphesi ile acil servise başvuran hastalarda başvuru anında lülen COP düzeylerinin APE tanısında, erken dönem mortalite için önerilen risk skorlamasında, kötü klinik seyrin önceden belirlenmesinde ve mortalite tayininde kullanılması mümkün değildir.

Anahtar kelimeler: Copeptin, Akut pulmoner emboli, Tanı, Mortalite, Ciddiyet, Prognoz



SUMMARY

THE VALUE OF COPEPTIN LEVELS IN THE DIAGNOSIS, SEVERITY AND PROGNOSIS OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM

Objective: The value of copeptin levels in the diagnosis, severity and prognosis of acute pulmonary embolism.

Materials and Methods: A total of 165 patients, who admitted to the emergency department with the suspect of acute pulmonary embolism (APE) included to the study. All patients underwent computed tomographic pulmonary angiography (CTPA) and the patients classified as APE (+) and APE (-) groups. Copeptin levels compared between these groups.

APE (+) group classified according to 2014 European Society of Cardiology (ESC) Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism guideline. Copeptin levels compared between these groups.

APE (+) group also classified as benign clinical course (BCC) and complicated clinical course (CCC) according to need of intubation and mechanical ventilation, vasopressor support, cardiopulmonary resuscitation and death. Copeptin levels compared between these groups.

Results: Median levels of COP in the APE (-) group was 972.45 pg/ml (178.6-1611.2) and in the APE (+) group was 917.2 pg/ml (104.9-1693.8) and there was no significant difference found between these groups ($p=0.353$).

In the groups classified according to early mortality risks, the median COP levels of the intermediate-low group, intermediate-high group and the high group were 979.7 pg/ml (299.6-1605.9), 868.05 pg/ml (104.9-1693.8) and 762.1 pg/ml (266.5-1435.1) respectively. There was no statistically significant difference found between these three groups (for all comparisons $p>0.05$).

The median COP levels of the benign clinical course and complicated clinical course groups were 923.95 pg/ml (104.90-1693.80) and 575.0 pg/ml (152.10-

1450.40) respectively, and there was no statistically significant difference was found between these groups ($p=0.535$).

Conclusion: According to the results of our study, the use of COP levels measured on admission in patients admitted to the emergency department with suspected acute pulmonary embolism is not possible for the diagnosis of acute pulmonary embolism, in early mortality risk scoring, and in determining complicated clinical course and mortality in acute pulmonary embolism.

Key words: Copeptin, Acute pulmonary embolism, Diagnosis, Mortality, Severity, Prognosis



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜRLER.....	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Pulmoner Emboli.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji ve Mortalite	4
2.1.2. Pulmoner Emboli Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri.....	5
2.1.3. Klinik	9
Pulmoner emboli belirti ve bulguları	9
2.1.4. Tanı.....	11
Klinik Risk Değerlendirmesi.....	11
PE tanısında kullanılacak laboratuvar tetkikleri.....	16
PE tanısında kullanılabilecek görüntüleme yöntemleri	18
2.1.5. Prognostik Değerlendirme	22
2.1.6. Tedavi	25
Trombolitik tedavi	25
Antikoagulan Tedavide Kullanılan Ajanlar	27
Cerrahi Tedavi Yöntemleri.....	30
2.2. Copeptin.....	30

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1. Çalışma Dizaynı ve Planı	32
3.1.1. Katılımcı Seçimi	32
3.2. Çalışma Protokolü	33
3.3. Biyokimyasal analiz.....	34
3.3.1. Biyokimyasal örneklerin alınması	34
3.3.2. Copeptin (COP) Seviyelerinin Belirlenmesi	35
3.3.3. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması.....	35
3.3.4. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm	35
3.4. İstatistiksel analiz	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	47
5.1. Kısıtlılıklar	51
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR.....	53

KISALTMALAR

AMI	:Akut Miyokard Enfarktüsü
APE	:Akut Pulmoner Emboli
aPPT	:Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AVP	:Arginine Vasopressin
BCC	:Benign Clinical Course
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CCC	:Complicated Clinical Course
COP	:Copeptin
CRP	:C Reaktif Protein
DMAH	:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	:Derin Ven Trombozu
EKG	:Elektrokardiyografi
EKO	:Ekokardiyografi
ELISA	:Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
ESC	:European Society Of Cardiology
h-FABP	:Heart-Type Fatty Acid Binding Protein
HIV	:Human Immunodeficiency Virus
İBH	:İrrital Barsak Hastalığı
İV	:İntravenöz
LV	:Sol Ventrikül
max	:Maximum
med	:Median
mcg	:Mikrogram
µl	:Mikrolitre
ml	:Mililitre
min	:Minimum
PAB	:Pulmoner Arter Basıncı
PERC	:Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria
PESI	:Pulmoner Emboli Severity İndex
PIOPED	:Prospective Investigation Of Pulmonary Embolism Diagnosis

pg	:Pikogram
PTE	:Pulmoner Tromboemboli
rtPA	:Rekombinan Doku Plazminojen Aktivatörü
RV	:Sağ Ventrikül
RVD	:Sağ Ventirül Disfonksiyonu
SC	:Subkutan
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozus
sPESI	:Simplified Pulmoner Emboli Severity İndex
TA	:Tansiyon Arteriyel
TnT-hs	:High Sensitive Troponin T
UFH	:Unfraksiyone Heparin
USG	:Ultrasonografi
VTE	:Venöz Tromboemboli
V/Q	:Ventilasyona Perfüzyon
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Yüksek Riskli PTE Şüphesi (Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Ettiği Klinik Tablo) bulunan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma	14
Şekil 2. Şok ve Hipotansiyon Olmaksızın PTE Şüphesi Olan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma	15
Şekil 3. Erken Mortalite Skorlamasına Göre Hastaya Yaklaşım Algoritması	25
Şekil 4. Çalışmanın akış şeması	38
Şekil 5. PE Olmayan ve PE Olan Gruplar Arasında Copeptin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	42
Şekil 6. PE Ciddiyetine Göre Copeptin Düzeylerinin Karşılaştırılması	44
Şekil 7. APE’de Kötü ve İyi Klinik Seyirli Grupların COP Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	45
Şekil 8. PE’de Kötü ve İyi Klinik Seyirli Grupların TnT-hs Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	46

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Venöz tromboemboli risk faktörleri:.....	8
Tablo 2. PTE Hastalarının Başvuruda Semptomları (33)	10
Tablo 3. PTE Hastalarının Başvuruda Bulgular (33).....	10
Tablo 4. Pulmoner Emboli’de Wells Klinik Skorlaması	11
Tablo 5. Güncellenmiş Cenevre Skoru	12
Tablo 6. Pulmoner Tromboemboli Dışlama Kriterleri	16
Tablo 7. D-dimer ölçüm teknikleri	17
Tablo 8. PE’ sık görülen grafi bulguları	19
Tablo 9. PTE’li hastalarda görülebilecek EKG bulguları (58).....	20
Tablo 10. Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI) ve Basitleştirilmiş PESI.....	23
Tablo 11. Akut Pulmoner Emboli Tanısı Olan Hastalarda Erken Mortalite Risk Sınıflaması (1)	24
Tablo 12. Masif Pulmoner Embolide Trombolitik Kullanımı.....	26
Tablo 13. Trombolitik Tedavinin Kontrendikasyonları (79)	27
Tablo 14. Unfraksiyone heparin uygulaması (80)	28
Tablo 15. Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması (80)	29
Tablo 16. Grupların temel klinik ve demografik özellikleri	39
Tablo 17. APE olan ve APE olmayan grupların biyokimyasal karşılaştırılması	41
Tablo 18. PE ciddiyet grupları arasındaki biyokimyasal karşılaştırma	43
Tablo 19. APE klinik seyir gruplarının biyokimyasal karşılaştırılması.....	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Pulmoner emboli (APE) sık karşılaşılan acil bir durumdur. APE hastalığında erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle, erken tanı konması çok önemlidir. 2014 yılında yayınlanan son ve güncel ESC tanı ve tedavi rehberinde şok bulgularının varlığına göre değişen tanı algoritması kullanılması önerilmekte olup; güncel biyokimyasal parametrelerden sadece D-dimer bu algoritmada tanısal amaçla kendine yer bulabilmektedir. Buna göre hipotansiyon ve şokun diğer bulguları olmayan hastaların APE açısından değerlendirilmesinde, klinik olasılık skoru orta ve düşük olan hastalarda D-dimer bakılmakta ve eğer D-dimer negatif olarak saptanırsa APE tanısından uzaklaşmaktadır. D-dimer testi pozitif saptanan hastalarda ise APE'nin dışarılanması açısından yine BT anjiyografi önerilmektedir. Hipotansiyon ve şokun diğer bulguları olan hastalarda ise ilk tanısal yöntem olarak BT anjiyografi yapılması önerilmektedir. Ancak, her iki durumda da BT anjiyografi yapılamıyorsa elektrokardiyografi (EKO) ile sağ ventrikül disfonksiyonunun (RVD) değerlendirilmesi önerilmekte ve eğer EKO'da sağ ventrikül yüklenme bulguları varsa APE tanısının ön planda düşünülmesi ve buna yönelik tedavi uygulanması yönünde öneriler vardır (1).

Ancak, bu algoritmin en önemli parçası olan BT anjiyografi her zaman ve her yerde ulaşılması mümkün olmadığı gibi kontrast gerektirmesi ve şok durumundaki hastaların acil servis dışına transportunun gerekmesi gibi bazı sorunları bünyesinde barındırmaktadır. Diğer tanı yöntemi olan EKO ise yatak başı yapılabilen ve non-invaziv bir test olmasına rağmen, kullanıcı bağımlı olup sensitivite ve spesifitesi BT anjiyografi kadar yüksek değildir (2). Üstelik EKO'da benzer olarak her zaman ve her yerde ulaşılması mümkün olmamaktadır.

Tanısal amaçla sık kullanılan biyokimyasal parametre D-dimer; çarpaz bağlı fibrin yıkım ürünü olup, akut pıhtı varlığında pıhtılaşma ile fibrinolizin eş zamanlı aktivasyonu nedeniyle plazma seviyesi artar. Ancak, yapılan çalışmalarda D-dimerin negatif prediktif değerinin yüksek olduğu fakat pozitif prediktif değerinin düşük olduğu görülmüştür (3, 4). Bu nedenle APE şüpheli hastalarda D-dimer pozitifliğinin yerine negatifliğinin klinik önemi vardır. Her ne kadar D-dimer seviyelerinin APE

hastalarında ciddiyeti belirleyebileceği ve ayrıca prognostik kullanılabileceği yönünde çeşitli çalışmalar olsa da, bunun aksini söyleyen araştırmalar çok daha fazla sayıda ve daha kabul gören çalışmalardır. Bu nedenle günümüzde D-dimer APE hastalarının sadece tanısıl algoritminde kendine yer bulmuştur. D-dimer dışında APE hastalarının tanısında kullanılabilecek yeni ve daha kullanışlı, tanısıl değeri yüksek biyokimyasal parametrelere ihtiyaç söz konusudur.

Akut PE şiddeti-ciddiyeti asemptomatik vakalardan ciddi sağ ventrikül (RV) yetmezliği, hipotansiyon ve şoka kadar değişebilmekte ve hatta bazı APE hastaları direkt ölüm nedeniyle acil servis getirilebilmektedir. Yapılan çalışmalar APE ciddiyeti-şiddeti ile prognoz arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu nedenle sıklıkla ana pulmoner arterlerin etkilendiği ve hemodinamiyi bozan masif PE hastalarında trombolitik tedavi önerilmektedir. Hemodinami bozulmasa bile sağ ventrikül yüklenmesine neden olan APE hastaları için tedavide trombolitik kullanımı tartışmalı bir konu olmasına rağmen sağ ventrikül yüklenmesi bulguları olan, troponin veya BNP, NT-proBNP, H-FABP gibi biyokimyasal parametreleri yüksek olan hastaların submasif olarak sınıflandırılması ve bunlara da trombolitik tedavi verilmesi gündemdedir. Dolayısı ile günümüzde EKO ve BT dışında biyokimyasal parametrelerin APE ciddiyetinin ve prognozunun belirlenmesinde de rolleri vardır (5).

Birçok stres faktörü tarafından uyarılan ve hipotalamustan salınan arginine vasopressin (AVP); majör stres hormonudur. Hipotansif, hipoksik, hiperosmolar ve asidotik tabloda seyreden hastalıklarda dolaşımdaki AVP düzeyinin arttığı bilinmektedir (6). Kalp yetmezliği ve şokun farklı durumlarında da AVP seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (7, 8). Dolaşan AVP; 164 amino asit uzunluğunda sinyal peptid, AVP, Nörofizin 2 ve Copeptinden meydana gelen pre-pro-vasopressin isimli prekürsör protein molekülünden köken almaktadır (9). Copeptin; AVP prekürsörünün C-terminal parçasıdır. Lösinden zengin, glikozile 39 amino asitlik bir peptid yapıdadır. Copeptin AVP ile eşit miktarda üretilir ve hipotalamustan pitüiter beze aynı yoldan salınır (9, 10). AVP pulsatil salgılanan, büyük oranda plateletlere bağlanan ve hızla dolaşımdan uzaklaştırılan kararsız bir moleküldür ve dolaşımdaki seviyelerinin ölçülmesi zordur (11, 12). Copeptin ise plazma ve serumda daha uzun

süre tespit edilebilen, daha kararlı bir moleküldür (10). Copeptin direkt olarak AVP seviyelerini yansıtır (13). Kanda Copeptinin akut MI, Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği, iskemik strok ve pnömoni gibi hastalıklarda yükseldiğini gösteren bir çok çalışma mevcuttur (6, 12).

Akut miyokard infarktüsü, iskemik strok gibi tromboembolik olaylarda artan Copeptinin benzer patofizyolojiye sahip olan APE'de Copeptin düzeylerinde değişiklik olabileceği hipotezi ile planladığımız çalışmamızda; Copeptin'in APE'de tanısal değerini belirlenmesi; sekonder olarak EKO, tomografi ve troponin seviyelerine göre belirlenen pulmoner emboli ciddiyetinin ortaya konulmasında Copeptin'in değerinin belirlemesini amaçladık. Ayrıca, pulmoner emboli hastalarında hastanede ve hastaneden taburcu olduktan sonraki 3 aylık dönemde yoğun bakım ihtiyacı, entübasyon ve mekanik ventilatör ihtiyacı, vasopressör desteği ihtiyacı ve ölüm gibi klinik sonlanım noktaları eşliğinde prognoz tayini yapılarak; başvuru anında bakılan Copeptin'in akut pulmoner emboli hastalarında prognostik değerinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Emboli

Pulmoner emboli (PE), genellikle derin venlerde oluşan trombüsün ve nadir de olsa hava, yağ, tümör hücresi, amniyon sıvısı, septik materyal gibi trombüs dışı tıkaçıcı maddeler nedeniyle pulmoner arter ve/veya dallarının tıkanmasıyla gelişen bir hastalıktır (14, 15). Derin ven trombozu (DVT)'yla birlikte görüldüğünde venöz tromboemboli olarak isimlendirilir. Akut Pulmoner emboli, sık görülen akut kardiyovasküler bir hastalıktır. APE'de başvuru semptomlarının asemptomatikten ölüme kadar geniş bir aralıkta olması nedeniyle tanı koymak güç olabilir (16). APE morbititesi ve mortalitesi yüksek bir hastalık olmasına karşın erken tedavi edilen olguların mortalitesinin belirgin seviyede düşmesi nedeniyle tanının hızlı konulması çok önemlidir.

2.1.1. Epidemiyoloji ve Mortalite

APE yaygın görülen, tanısı ve tedavisinde zorluk çekilen ve mortalitesi yüksek olarak kabul edilen ancak erken tanı ve tedavi sonrası mortalitesi önemli oranlarda azalan bir hastalıktır (17). Avrupa'da, yılda 500.000'den fazla ölüm venöz tromboemboli (VTE) veya ilişkili komplikasyonlara bağlı olduğu düşünülmüştür (18). Amerika Birleşik Devletleri'nde APE prevalans yaklaşık 23-69/100.000 ve APE'ye bağlı ölüm oranı 10/100.000'dir (19). VTE ağırlıklı olarak ileri yaşta görülen bir hastalıktır. İnsidans oranları erkeklerde ve kadınlarda yaşla birlikte artmaktadır. Genel yaşa göre ayarlanmış insidans hızı erkeklerde (130/100,000) kadınlara göre (110/100,000) daha fazladır (20).

2.1.2. Pulmoner Emboli Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri

1856 yılında Virchow tarafından tanımlanan tromboembolik hastalıklarının oluşumun klasik triadı olan damar duvarının lokal hasarı, artmış koagülebilirlik ve dolaşım stazı çoğu DVT ve APE olgusunu açıklayabilir (14). APE, genellikle DVT'nin başlamasından 3-7 gün sonra oluşur (1). APE'de sağ ventrikülü geçer ve prekapiller pulmoner arterlere oturur. Daha önce kardiyopulmoner hastalığı olmayan kişilerde APE semptomları pulmoner damarların %20-30'unda tıkanıklık oluştuğunda ortaya çıkar. Her ne kadar hastaneye yatırılan APE vakalarının %75-80'inde görüntüleme ile kanıtlanmış DVT bulunsa da acil servislere ayakta başvuran APE vakalarının sadece %40'ında eşlik eden DVT bulunmaktadır (21). Pulmoner tromboemboli atağının temel sonuçları hemodinamiktir (22). Pulmoner emboli, pulmoner damar direncini aniden art yük düzeyinde artırabilir ve bu ani artışı RV karşılayamaz. Akut RV yetersizliğine bağlı şok ve ölümlerle sonuçlanabilen senkop ya da sistemik hipotansiyon bulgu olarak karşımıza çıkabilir. APE'de, olguların %50'ye varan bölümünde şok olmaksızın, kötü prognoza işaret eden sağ ventrikül işlev bozukluğuna ilişkin bulgular vardır, %5-10'unda ise şok ya da hipotansiyon görülür. APE'li hastaların yaklaşık %70'inde DVT saptanabilir (23). APE kan akımını engelleyerek, akciğer segmentlerinde yüksek ventilasyona rağmen perfüzyon kısıtlılığına neden olarak 'alveolar ölü boşluk' denilen duruma yol açar. Eğer fazla miktarda kan volümü daha önce düşük ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranı olan akciğer alanlarına kaydırılırsa hipoksemi gelişir. Eğer fazla miktarda kan volümü daha önce yüksek V/Q oranı olan akciğer alanlarına kaydırılırsa da venöz ve arteriyel kan karışma oranı artacağı için hipoksi görülmeyebilir. Bu nedenle APE' de hipoksinin derecesi tahmin edilemez (24).

Tromboembolizm için risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

Yaş: diğer faktörlerden bağımsız şekilde yaş artışı VTE riskini artırır. Farklı ülkelerde yapılmış çalışmalarda genel popülasyonda 50 yaş üzerinde VTE insidansında belirgin artış olduğu tespit edilmiştir (25).

Geçirilmiş PE ve DVT: PE hikâyesi bulunan ve hastanede yatan hastalar tekrar APE açısından önemli bir risk altındadırlar. İlk DVT'den sonraki 5 yıl içinde DVT'nin tekrarlama oranı %21.5'tir (26).

Cerrahi: Son dört hafta içerisinde entübasyon, epidural-spinal anestezi gerektiren cerrahi operasyonlar venöz staza neden olarak ve inflamasyon-koagülasyon kaskatını aktive ederek VTE için postoperatif risk teşkil eder. Postoperatif APE çoğunlukla operasyondan ortalama onuncu günden sonra gelişmektedir. Risk açık cerrahi, uzun operasyon süresi, yaş ve tromboproflaksi kullanılmamasıyla artar. APE için en yüksek riske sahip olan ameliyatlara; abdominal kanser rezeksiyonu, eklem redüksiyonu, beyin ve spinal kord operasyonlarıdır (25, 27).

İmmobilizasyon: Hastane dışı başvurularda 48-72 saat yatak istirahati VTE için belirgin risk teşkil etmektedir. Major eklemlerin atele alınması veya immobilizasyonu VTE'ye zemin hazırlar. Tek taraflı kalça ve diz ekleminin immobilizasyonu VTE için en büyük riski teşkil eder (24).

Malignite: Over, pankreas, kolon, prostat gibi adenokarsinomların yaşa göre VTE riskini 5-20 kat artırdığı kabul edilmektedir (28, 29). Akut Myeloblastik Lösemi, Akut Lenfoblastik Lösemi, non-Hodgkin lenfoma, multipl myelom, polisitemia vera gibi hematolojik malignansiler de VTE riskini 3-10 kat arttırmaktadır (24).

Gebelik: VTE için risk her trimesterde artarak doğum sonrası birinci haftada 1/500 sezaryan doğuma ulaşmaktadır. Ekzojen östrojen kullanımı, oral veya transkütan kullanıldığında özellikle kullanıma başlandıktan sonraki ilk aylarda olmak üzere VTE için risk iki-üç kat artmaktadır (24).

Obezite: Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile doza bağımlı bir şekilde orantılı olarak risk artmaktadır. VKİ 35'in üzerine çıktığında risk ikiye katlanmaktadır (24).

Sigara: APE risk artışında bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir. Erkekler için günde 15 adet ve daha fazla sigara içimi, sigara içmeyenlere göre 2,8 kat görece risk artışına neden olmaktadır (30).

Kalp yetmezliği: Kalp yetmezliği hastalarında konjesyonun olması ve ritim bozukluklarının bulunması APE riskini daha da arttırır. Kalp yetmezliğinde azalmış kardiyopulmoner rezerv nedeniyle APE'den ölüm riski de artmaktadır (31).

Trombofili: Malignansi dışı trombofili sebepleri arasında gebelik, eksojen östrojen kullanımı, antifosfolipid sendromu, inflamatuvar barsak sendromu, nefrotik sendrom, Behçet hastalığı ve homosistein yüksekliği mevcuttur, ancak Faktör V Leiden mutasyonu ve ailesel protein C eksikliği en güçlü predispozan faktörlerdir (24). Pulmoner emboli için risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Venöz tromboemboli risk faktörleri:

Genetik risk faktörleri;

Antitrombin III eksikliği
Protein C eksikliği
Protein S eksikliği
Factor V Leiden mutasyonu
Prothrombin gen mutasyonu
Non-O ABO blood group
Disfibrinojemi
Artmış Faktör VIII
Artmış Faktör IX
Artmış Faktör XI
Hiperhomosisteinemi

Edinilmiş risk faktörleri;

İleri yaş
Kanser
Antifosfolipid sendromu
Enfeksiyonlar (HIV, Sepsis, etc.)
İnflamatuar hastalıklar (e.g. SLE, IBH, vaskülitler, etc.)
Nefrotik sendrom
Obezite
Sigara
Cerrahi
Travma
İmmobilizasyon
Santral ven kataterizasyonu
Gebelik/Postpartum
Hormon tedavisi (e.g. oral, transkütan, vajinal halka kontraseptif, depo progesteron enjeksiyonları, etc.)
Kemoterapi
Seyahat

2.1.3. Klinik

Pulmoner emboli belirti ve bulguları

Alt ekstremitte venlerinden kaynaklanan DVT olan hastaların %50'den fazlasında APE ortaya çıkar (1, 32). Derin ven trombozuna bağlı ağrı, hassasiyet, çap farkı, ödem veya Homan's belirtisi (ayağın dorsifleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı) gibi klinik belirti ve bulgular, olguların %50'sinden azında tespit edilir (33). Klinik bulgular, semptomsuz bir tablodan ani ölüme kadar uzanan bir yelpaze içinde bulunabilir (22, 34). Belirti ve bulgular embolinin büyüklüğüne, lokalizasyonuna, gelişen pulmoner enfarktüsün varlığına, tekrarlayıcı olup olmamasına, yaşa ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının yeterliğine bağlı olarak değişebilir (35).

Öncesinde kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan hastalarda, dispne ve takipne en sık rastlanan belirti ve bulgudur (33). Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED) çalışmasında; daha önce kardiyopulmoner hastalık öyküsü olmayan hastalarda dispne %73 görülme oranı ile en sık rastlanılan belirtidir (3, 33). İkinci en sık bulgu ise taşikardidir (33, 36). Ateş hastaların sadece %6'sında 38.30 C'yi geçer ve sık bir bulgu olarak karşımıza çıkmaz (37, 38). Plöretik ağrı ve öksürük de sık görülen belirtilerdir (33). PIOPED çalışmasında dispne, takipne ya da göğüs ağrısı, APE'li hastaların %90'dan fazlasında bildirilmiştir (33, 39). Hemoptizi sıklıkla balgamla birlikte hafifçe boyanma şeklinde olup, komplike kanama şeklinde de görülebilir. Hemoptizi ve plöretik ağrının nedeni genellikle pulmoner enfarkt ya da alveoler kanamaya yol açan distal embolilerdir (37). Öksürük genellikle nonproduktif olarak görülse de, bazen berrak, pürülan ya da kanlı balgam ile beraber olabilir (33). Unutulmamalıdır ki bu belirti ve bulgular APE için spesifik değildir.(33, 36).

Akut PE'nin en ciddi klinik tablosu olan dolaşım kollapsı bulunan hastalarda bile dispne ve takipne olmayabilir. Senkop APE'de nadir bir bulgu olup, kardiyak rezervin ileri derecede azalmış olmasının önemli bir göstergesi olarak kabul edilir (37). Senkop yaşlı hastalarda gençlere nazaran daha sık görülmektedir (35). Olguların %60-70'inde daha küçük trombüsler daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp, plöretik

göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilirler (32). Tablo 2-3’de APE hastalarının başvuru sırasındaki sık rastlanan semptom ve bulguları gösterilmiştir.

Tablo 2. PTE Hastalarının Başvuruda Semptomları (33)

Semptomlar
Egzersiz veya dinlenmede dispne %73
Öksürük %37
Ortopne %28
Baldır ve uyluk ağrı/şişlik %44
Hışıltı %21
Hemoptizi %13

Tablo 3. PTE Hastalarının Başvuruda Bulgular (33)

Bulgular
Takipne %54
Baldır ve uyluk da kızarıklık, ödem, hassasiyet %47
Taşikardi %24
Ral %18
Solunum seslerinde azalma %17
İkinci kalp sesinin pulmoner komponenti artmış %15
Juguler venöz distansiyon %14
Ateş, pnömoniyi taklit etme %3

2.1.4. Tanı

Klinik Risk Değerlendirmesi

Dispne, plöritik göğüs ağrısı, hemoptizi, takipne, taşikardi gibi nonspesifik bulgular ve VTE risk faktörlerinden bir veya birkaçının bulunması PTE kuşkusu doğurur ama PTE tanısı koydurmaz. PTE tanısında altın standart olarak kabul edilen pulmoner anjiyografi ise invaziv, pahalı ve komplikasyonları olan bir yöntemdir (40). Bu nedenle, PTE kuşkusu karşısında en azından hangi olguda ileri incelemenin gerektiğinin belirlenmesine yardımcı olacak tahmin skorlamaları oluşturulmuştur. Wells skorlaması, bunun için en sık kullanılan klinik tahmin skorlamasıdır (41) (Tablo 4).

Tablo 4. Pulmoner Emboli’de Wells Klinik Skorlaması

Kriterler	Orginal Puanlama	Basit puanlama
DVT’ye ait klinik bulgu	3	1
PTE’den daha öncelikli düşünülebilecek başka bir ön tanının bulunmaması	3	1
Kalp hızı >100/dakika	1.5	1
Son bir ay içinde geçirilmiş operasyon ya da immobilizasyon	1.5	1
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1	1
Malignite	1	1
Puanlama: <2: Düşük olasılık, 2-6: Orta olasılık, >6: Yüksek olasılık		

Bir diğerk skorlama Gözden Geçirilmiş Cenevre Skorudur (Tablo 5). Cenevre skoru tamamen klinik belirti ve bulgulara dayanmaktadır. Her iki skorlama da düşük olasılıklı PTE hastaların oranı %10, orta olasılıklı PTE hastaların oranı %30, yüksek olasılıklı PTE hastaların oranı ise %65'tir (41).

Tablo 5. Güncellenmiş Cenevre Skoru

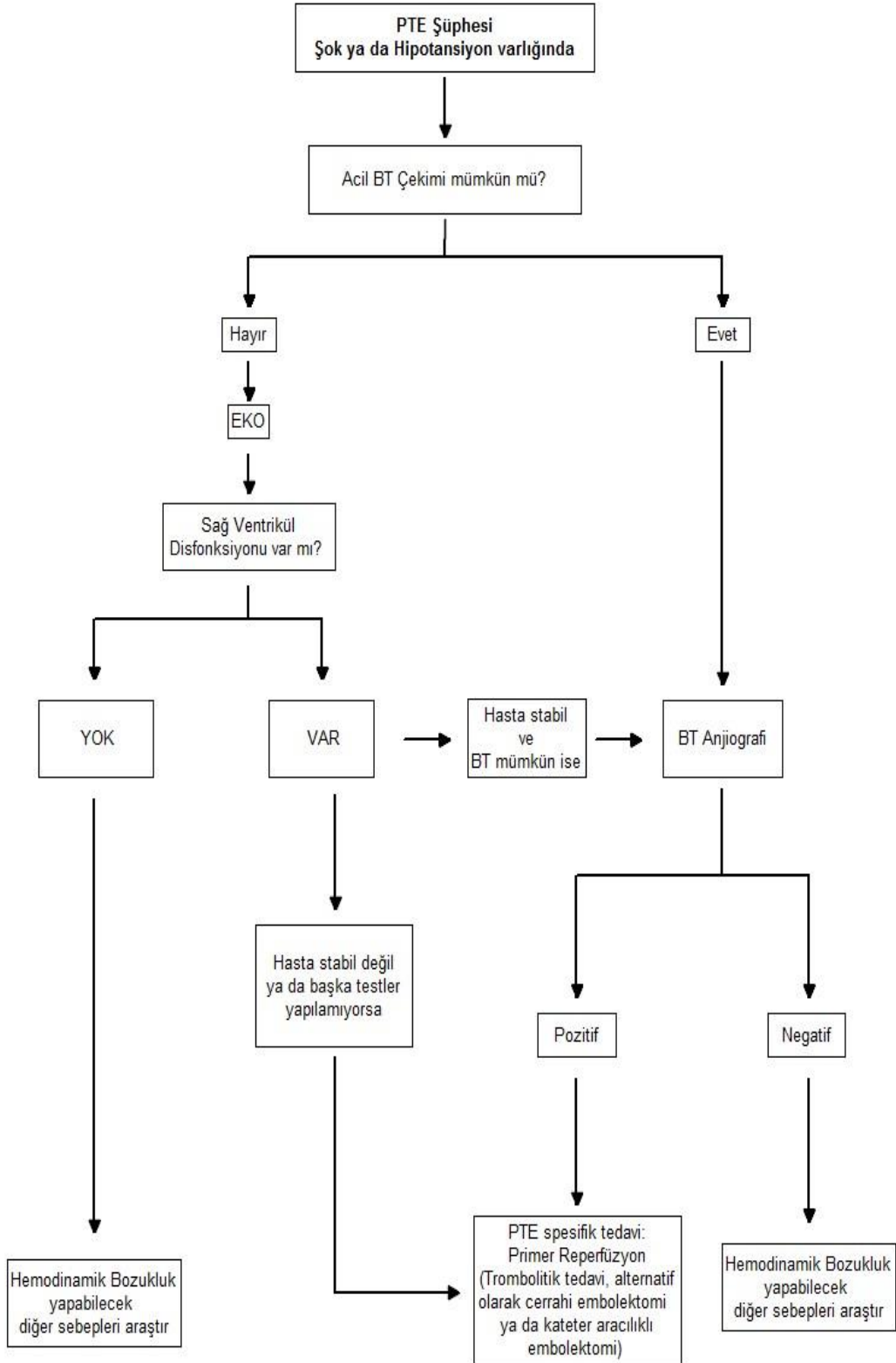
Kriterler	Orginal Puanlama	Basit puanlama
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	3	1
Kalp hızı 75-94	3	1
Kalp hızı >94	5	2
Son 1 ay içinde geç. Cerrahi veya kırık	2	1
Hemoptizi	2	1
Malignite	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	1
Alt ekstremitte venlerde palpasyonla ağrı ve tek taraflı ödem	4	1
Yaş > 65	1	1
Orginal Puanlama: 0-3: Düşük olasılık, 4-10: Orta olasılık, ≥ 10: Yüksek olasılık, 0-5 PE riski yok, ≥ 6 var Basit skorlamada puan 0-2 PE riski yok, ≥ 3 var		

PTE klinik şüphesi olan hastalarda tanı algoritmalarının kullanımı hastaların hemodinamik olarak stabil veya instabil olmasına göre farklılık gösterir. Başvuru sırasında hastada hipotansiyon veya şok bulguları varsa hasta instabil olarak kabul edilir (5). Sağ ventrikül disfonksiyonuna sebep olacak myokard iskemisi, aritmi, hipovolemi veya sepsisin neden olmadığı sistolik kan basıncının (SKB) 15 dakikadan fazla <90mmHg olması veya vazopressör/inotrop desteğine ihtiyaç olunması

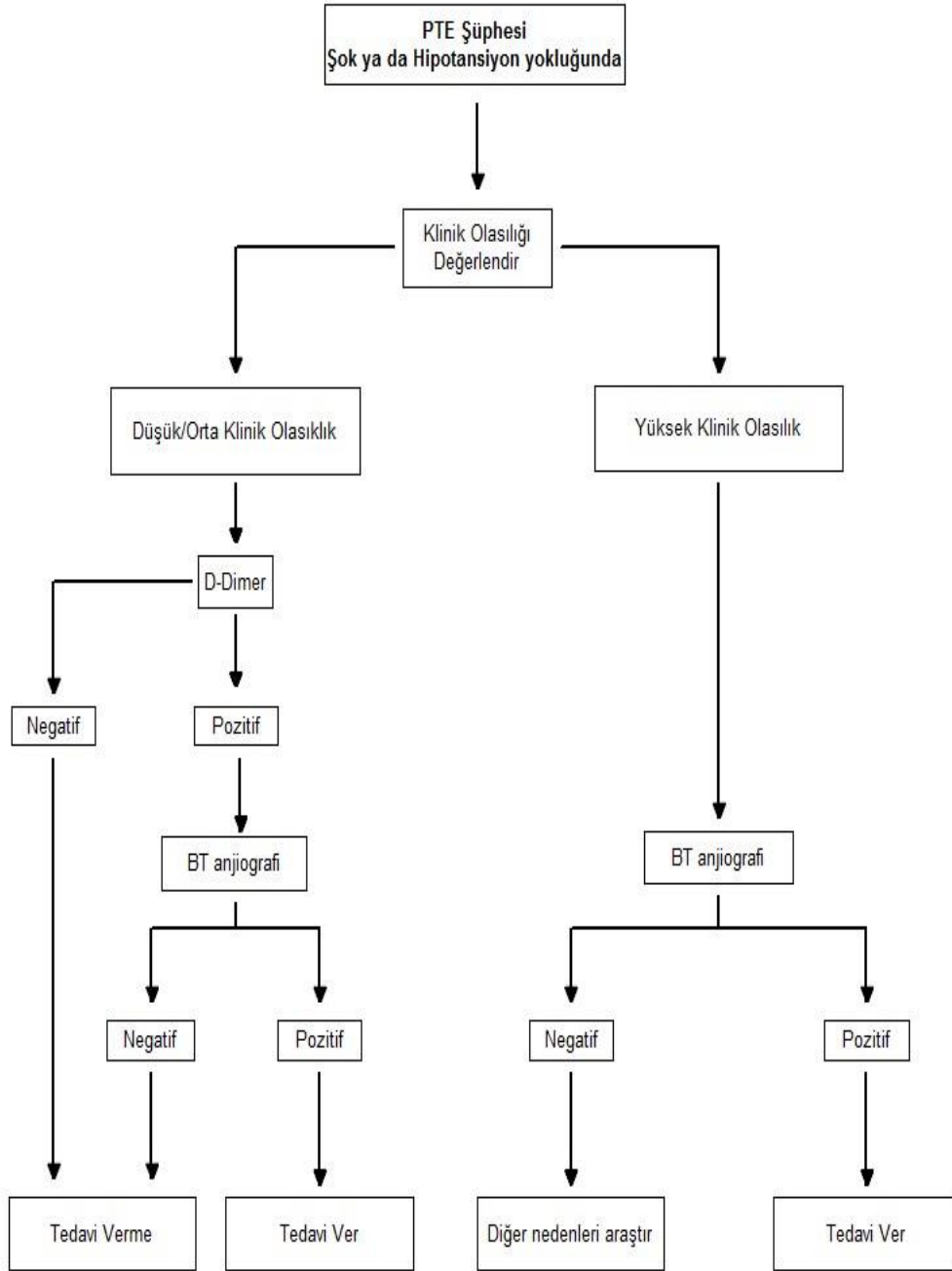
hipotansiyon olarak kabul edilir. PTE hastalarında hemodinamik instabilitenin nedeni genellikle pulmoner ağacın ana dallarının emboli nedeniyle tıkanması olsa da kardiyopulmoner hastalığı olan hastalarda küçük embolilerde buna neden olabilir.

PTE'den şüphelenilen hastanın başvuru anında hemodinamik instabilite yani şok veya hipotansiyon varlığında tanı için altın standart olan BT anjiyografi çekilmelidir. Ancak tomografi çekilemiyor veya instabilite nedeniyle hasta acil servis dışına çıkartılamıyor ise hasta başı EKO değerlendirme yapılmalıdır. EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu (RVD) saptanmışsa hastada hemodinamik stabilite sağlanmış ise doğrulama amaçlı BT anjiyografi çekilir, ancak hemodinamik stabilite sağlanamadıysa PTE kabul edilir ve tedavi başlanır. RVD saptanmamışsa başka nedenler araştırılır (Şekil 1).

Hemodinamik olarak stabil hastalarda ise unstabilite kriterlerini karşılamayan hastalar olarak kabul edilir. Bu hastaları öncelikle tahmin skorları ile değerlendirmek ve daha sonra tetkik istenmelidir. Wells skoru ve güncelleştirilmiş Cenevre skoruna göre PTE açısından düşük/orta risk kabul edilirse D-dimer çalışılır. Hasta yüksek riskli ise BT anjiyografi çekilir. PTE tanısı konulursa tedavi verilir, emboli saptanmaz ise hastanın başvuru kliniğine neden olabilecek diğer sebepler araştırılır (Şekil 2).



Şekil 1. Yüksek Riskli PTE Şüphesi (Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Ettiği Klinik Tablo) bulunan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma



Şekil 2. Şok ve Hipotansiyon Olmaksızın PTE Şüphesi Olan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma

D-dimer yerine pulmoner emboli dışlama kriterleri (PTE rule-out criteria) (PERC) kullanılabilir. PTE dışlanabilmesi için hastanın tüm kriterleri karşılıyor olması gerekmektedir (42) (Tablo 6).

Tablo 6. Pulmoner Tromboemboli Dışlama Kriterleri

PERC
Yaş <50
Kalp hızı <100/dk
Parmak ucu saturasyonu $\geq 95\%$
Hemoptizi yok
Östrojen kullanımı yok
Geçirilmiş DVT yada PTE öyküsü yok
Tek taraflı bacak şişliği yok (Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü yok)

PE tanısında kullanılacak laboratuvar tetkikleri

Arter Kan Gazı (AKG)

PE hastalarda başlangıçta genellikle hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır . Ancak arteriyel kan gazının normal olması APE tanısını dışlamaz (43). Hipoksemik hastalarda mortalite arteriyel oksijen saturasyonu % 95'in üzerinde olan hastalara göre daha yüksektir (44).

D-Dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin trombüsü parçalaması sonucu oluşan bir fibrin yıkım ürünüdür (45). Derin ven trombozu ve APE için tanısal sensitivite %94-98 ve spesifisite %50-60 arasında bulunmuştur (3, 37, 46). D-dimer seviyesi serebrovasküler hastalıklar, koroner arter hastalıkları, büyük damar patolojileri,

cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, gebelik gibi durumlarda test pozitif bulunabilir (3, 14). Yaşla D-dimer değerinde artış beklenir, bu yüzden 50 yaşına kadarki hastalarda eski cut-off olan 500 mcg/L önerilirken, >50 yaş hastalarda yaşx10 mcg/L formülü ile cut-off hesaplanması önerilir (47).

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif ölçüm için Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, “Red cell” aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır (48). Kalitatif ölçümlere göre kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı daha yüksektir (49) (Tablo 7). APE için düşük ve orta klinik olasılık taşıyan hastalarda D-dimer negatifliği APE dışlanmasında kullanılabilir (35, 45). Ancak, yüksek klinik olasılığı olan hastalarda ve APE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, immobil, ileri yaş, hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, APE’yi tek başına dışlayamaz (Negatif prediktif değer <% 80) (50).

Tablo 7. D-dimer ölçüm teknikleri

Yöntem	Sensitivite (%)	Spesivite (%)
ELISA	89,5	20
Lateks aglütinasyon	87,2	2
Eritrosit aglütinasyon	99,8	56,2
Turbidimetrik	87,7	37,5

Troponin

Akut PE’ye sekonder RV etkilenimine bağlı gelişen kardiyak miyosit hasarından dolayı troponin T ve I seviyeleri yükselebilir. Büyük damarlarda oluşan

veya geniş embolililerde sağ ventrikül etkilenimi (dilatasyon/hipokinezi) daha fazla olduğu için troponin artışı daha sıktır ve prognoz daha kötüdür. Bu hastalarda kardiyojenik şok riski artmıştır. Pozitif bir troponin uygun klinik durumda APE'nin potansiyel tanısı için bir ipucu verebilmesine rağmen negatif bir değer APE'yi ekarte etmek için yeterli derecede hassas değildir. Pulmoner embolisi olan hastalarda artmış troponin düzeyleri artmış mortalite ile ilişkilidir (51).

Brain Natriüretik Peptid

Kalp ventriküllerinde sentez ve sekrete edilen 17 aminoasitli bir kardiyak peptittir. Brain natriüretik peptid (BNP) kardiyak miyositlerin gerilimine cevap olarak salınır ve hormonal olarak vazodilatasyon, diürez ve natriürezi uyarır (52). BNP ya da N-terminal proBNP (NT-proBNP), akut PE tanısının koyulmasında kullanılmaz ancak bu biyomarker düzeylerinin, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve hemodinamik bozulmanın ağırlığını yansıttığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. APE'de saptanan BNP yüksekliğinin erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (53, 54).

PE tanısında kullanılacak görüntüleme yöntemleri

Akciğer Grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan APE'li hastaların yaklaşık %18'inde normal olarak saptanabilir (55). PIOPED çalışmasına göre akciğer grafisinde görülen anomaliliklerin görülme sıklığına göre sıralaması Tablo 8'de gösterilmiştir ancak bunlar APE'ye özgü değildir.

Tablo 8. PE' sık görülen grafi bulguları

Çizgisel atelektazi (subsegmental) veya parankimal anormallikler	% 69
Plevral effüzyon	% 47
Hampton hörgücü*	% 34
Diyafragma yükselmesi	% 28
Pulmoner arter dilatasyonu	% 15
Westermark bulgusu**	<% 7

*Sıklıkla plevral tabanlı, tepesi akciğer hiluslarına doğru uzanan, üçgen veya konik şekilde yoğunluk artışıdır. Pulmoner enfarktın bir göstergesidir.

**Büyük bir pulmoner arterin seyrinde ani kesiklik ve sonrasında fokal oligemi alanları

Elektrokardiyografi (EKG)

Hastalarda en sık görülen EKG bulgusu sinüs taşikardisidir, ancak olgunların %30'unda normal olabileceği unutulmamalıdır (32, 56). APE olan hastaların EKG'deki değişikliklerin temeli sağ ventrikül basınç yükünün artması ile ilişkilidir. Anterior derivasyonlarda düşük voltajlı QRS kompleksleri APE'ye işaret edebilir. APE'ye özgü olmamakla beraber akut kor pulmonaleyi destekleyen sağ dal bloğu, sağ aks deviasyonu ve S1Q3T3 gibi bulgular APE olgularında saptanabilecek EKG değişiklikleridir (57). APE'li hastalarda görülebilecek EKG değişiklikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. PTE'li hastalarda görülebilecek EKG bulguları (58)

Sinüs taşikardisi
Atriyal ekstrasistol
Yeni gelişen atriyal fibrilasyon
Sağ dal bloğu
S1Q3T3 paterni
D3, AVF'de Q dalgası V1'de QR dalgası
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları; V1-2-3-4'te T dalgası negatifleşme V5'te S dalgası, sağ dal bloğu V4-5-6'da ST çökmesi, V1-AVR-D3'te ST yükselmesi

Ekokardiyografi (EKO)

Transtoraksik ekokardiyografi'de anormal RV duvar hareketlerinin olması, RV dilatasyonu, McConnell belirtisi (sağ ventrikül ile apeksi ayıran bölgesel duvar hareket anormallikleri), pulmoner arter basıncında (PAB) artma, inferior vena kavada konjesyon varlığı, pulmoner arter dilatasyonu gibi bulguların varlığında pulmoner emboli mutlaka düşünülmelidir (59). Öte yandan, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili bulgular, akut PE olmaksızın, eşzamanlı kalp ya da solunum sistemi hastalığına da bağlı olabilir (2).

Masif PE ile karışabilen aort disseksiyonu, perikard tamponadı, AMI ve kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır (1). EKO, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif PE'den şüphelenilen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır (1). Stabil olmayan klinik durumu ile sağ ventrikül işlev bozukluğu bulgularının saptandığı hastalarda yatak başı görüntüleme yöntemleri ile yetinilecek ise, APE'ye yönelik tedavi kararının çok hızlı alınmasını

sağlar (1, 32). EKO'da RV boyutunun sol ventriküle (LV) oranının ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Sağ ventrikül hipokinezi mortalite riskini yaklaşık 2 kat artırır (60).

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Hastaların % 90'ında, APE alt bacakta DVT'den kaynaklanır . Venografi kullanılan klasik bir çalışmada, kanıtlanmış APE'si olan hastaların % 70'inde DVT bulunmuştur (61). Derin ven trombozunun araştırılması için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz USG'si, iki yönlü doppler USG ve renkli doppler USG yer almaktadır (62). USG, Hemodinamik olarak anstabil ve gebeler de dahil bir çok hasta popülasyonunda şüpheli APE hastalarında ilk görüntüleme çalışması olarak önerilmektedir, ancak APE hastalarının %50'sinden fazlasının USG'in negatif olarak izlendiği ve APE'nin dışlanmasında tek görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (63).

Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi

Özellikle BT anjiyografi sonrası daha önceleri sıklıkla kullanılan sintigrafinin kullanımı azalmıştır. Sintigrafî, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı (nondiyagnostik bulunduğu) durumlarda, kontrast madde allerjisi öyküsü olanlarda veya renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir (64). Temel prensibi, akciğer kılcal damarlarının küçük bir bölümünü bloke ederek, akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesini sağlayan teknesyum (Tc)-99m işaretli albümin makro agregatlarının intravenöz enjeksiyonuna dayanmaktadır (65). Sintigrafî, düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi PTE'yi dışlamada veya PTE tanısı koymada tek başına yeterli değildir. V/Q sintigrafisi klinik skorlama birlikte değerlendirilmelidir (64).

Spiral Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi

Pulmoner arterlerin minimal invazif izlem ile direkt olarak görüntülenebilmesini sağlayan olan bir tanı yöntemidir. Yapılan PIOPEDII çalışmasında çok detektörlü cihazların sensitivitesi%84-94'e; spesifitesi ise %94-

100' e kadar çıktığı gösterilmiştir (66-68). Ayrıca toraks BT'nin diğer bir yararı, kas-iskelet, havayolu anormallikleri, lenfadenopati, plevral/perikardiyal hastalık, konsolidasyon veya akciğer tümörü gibi ayırıcı tanıda yer alan diğer patolojilerin tespit edilmesini sağlamasıdır (67).

Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi 1960'ların sonlarından bugüne dek standart uygulama olup, o zamandan bu yana giderek geliştirilmiştir. Direkt anjiyografide APE pulmoner arter veya dallarında doluş defekti ya da kesilme ile kendini belli eden trombüs şeklinde görülür. APE'nin diğer dolaylı belirtileri arasında kontrastın yavaş akımı, bölgesel perfüzyon azalması ve pulmoner venöz akımın gecikmesi ya da azalması yer alır; ancak bunların geçerliliği değerlendirilmediği için, hiçbiri tanı koydurucu değildir. Ancak, BT pulmoner anjiyografinin geliştirilmesi sonucu, direkt pulmoner anjiyografi bir tanı işlemi olarak artık nadiren kullanılmaktadır. Pulmoner anjiyografi her ne kadar APE tanısı konması ya da dışlanmasında altın standart olsa da, bu teknik invaziv olmayan BT anjiyografinin benzer ya da daha iyi bilgi vermesi, APE tanısı konan hastalara tromboliz uygulanacaksa lokal kanama komplikasyonları riskinin belirgin ölçüde artması nedeniyle artık uygulanmamaktadır (69, 70).

2.1.5. Prognostik Değerlendirme

Prognostik modeller PE tanılı hastaların ayaktan ya da yatırılarak tedavi edilip edilemeyeceğine karar verilmesini kolaylaştırmak için geliştirilmiştir. APE tanısı doğrulanmış hastalarda birkaç prognostik model türetilmiştir. PESI ve basitleştirilmiş PESI (sPESI) en iyi bilinenleridir (71, 72) (Tablo 10). Modellerin çoğu başvuruda kaydedilen klinik bilgilerin toplanması ve toplam puana göre hastanın artan mortalite için gruplara kategorize edilmesi esasına göre oluşturulur. PESI'nin en önemli kısıtlaması çok yoğun kliniklerde, çok fazla değişkene sahip olduğu için uygulanmasının zor olmasıdır.

Tablo 10. Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI) ve Basitleştirilmiş PESI

Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI)		
Klinik özellikler		Puan
Yaş		X
Cinsiyet		10
Kanser öyküsü		30
Kalp yetmezliği		10
Kronik AC hastalığı		10
Nabız ≥ 110		20
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg		30
Solunum sayısı $\geq 30/ dk$		20
Ateş $< 36^\circ$		20
Mental durum değişikliği		60
Arteriyel O ₂ saturasyonu $< \%90$		20
Sınıf I	Düşük risk	< 66
Sınıf II		66-85
Sınıf III	Yüksek risk	86-105
Sınıf IV		106-125
Sınıf V		>125

Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli İndeksi s(PESİ)		
Klinik özellikler		Puan
Yaş >80		1
Kanser öyküsü		1
Kronik kardiyopulmoner hastalık		1
Nabız $\geq 110 / dk$		1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg		1
Arteriyel O ₂ saturasyonu $< 90\%$		1
Düşük risk		<1
Yüksek risk		≥ 1

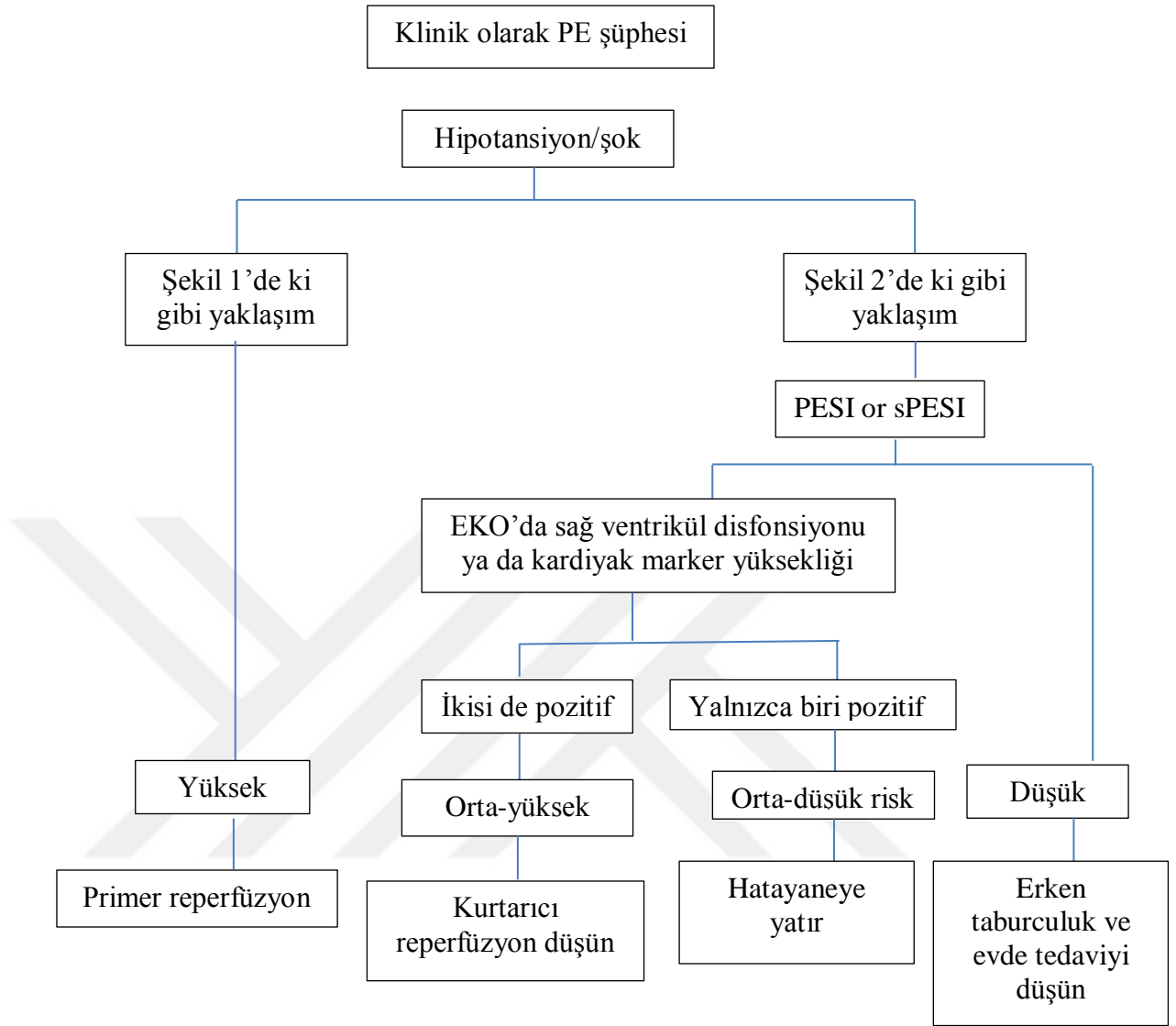
sPESI orijinal PESI ile benzer prognostik değere sahiptir. Düşük risk sPESI skoruna sahip ve BNP <100 pg/ml olan hastalarda 30 günlük mortalite, hemodinamik kollaps ve rekürren PE riski düşük saptanmış (negatif prediktif değeri %99-100). Bu modelin klinik pratikte kullanılabilmesi için daha fazla doğrulanması ve ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir. Şüpheli ya da doğrulanmış APE tanılı hastalarda şok bulguları ya da dirençli hipotansiyon varsa erken mortalite için yüksek riskli kabul edilmesi önerilmektedir (Sınıf I, Seviye B) (73). Yüksek riskli olmayan hastalarda, doğrulanmış bir klinik risk tahmin skoru, tercihen PESI veya sPESI kullanımı, düşük ve orta riskli APE'yi ayırt etmek için kullanılması önerilmektedir

(Sınıf IIa, Seviye B), (71, 74). PE saptanan hastaların erken mortalite riskinin belirlenmesi hipotansiyon/şok, sPESI puanı, sağ ventrikül yüklenme bulgularının varlığı ve kardiyak marker pozitifliğine göre yapılır (Tablo 11).

Tablo 11. Akut Pulmoner Emboli Tanısı Olan Hastalarda Erken Mortalite Risk Sınıflaması (1)

Erken mortalite riski		Risk Parametreleri ve Skorlar			
		Şok yada hipotansiyon	SPESI \geq 1	RVD varlığı	Kardiyak biomarker pozitifliği
Yüksek		+	+	+	+
Orta	Orta-Yüksek	-	+	Her ikisi pozitif	
	Orta-Düşük	-	+	Biri ya da hiçbiri pozitif	
Düşük		-	-	Tercihe bağlı değerlendirme; Değerlendirme yapılırsa her ikisi de negatif	

Buna göre hastanın hastane içinde ve 30 günlük mortalitesi öngörülür. Düşük risk grubundaki hastalar erken taburcu edilebilir. Bu da hasta ve hastane için oluşabilecek gereksiz maliyetlerin önüne geçer. Erken mortalite risk sınıflamasına göre oluşturulan grupların tedavi planları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Erken Mortalite Skorlamasına Göre Hastaya Yaklaşım Algoritması

2.1.6. Tedavi

Trombolitik tedavi

Trombolitik tedavi için ana endikasyon, kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun (sistolik TA <90 mmHg veya 15 dakika içinde arteriyel tansiyonun bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesinin geliştiği masif PE'dir (75, 76). En büyük

yarar, tedaviye belirtilerin başlangıcından sonraki 48 saat içinde başladığında gözlenir, ancak 6-14 günden beri belirtileri olan hastalarda da tromboliz yarar sağlayabilir (1). Masif PE’de trombolitik amaçlı kullanılan ilaçlar Tablo 12’de gösterilmiştir (1).

Tablo 12. Masif Pulmoner Embolide Trombolitik Kullanımı

İlaç	Uygulama şekli
Streptokinaz	250.000 IU yükleme dozu olarak 30 dakikada, takiben 100.000 IU/saat 12-24 saat Hızlı rejim: 1.5 milyon IU/2 saatte
Ürokinaz	4400 IU/kg yükleme dozu olarak 10 dakikada, takiben 4400 IU/kg/saat 12-24 saatte Hızlı rejim: 3 milyon IU/2 saatte
rtPA	Yükleme dozu yapılmaksızın, 50 mg/saat ile 2 saatlik tedavi

İki saatlik infüzyon zamanı ve etkisinin hızlı ortaya çıkması nedeniyle hipotansiyon/şok tablosu varlığında hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rtPA) tercih edilmelidir (1, 77). Unfraksiyone heparin (UFH) infüzyonu streptokinaz veya ürokinazın uygulaması sırasında kesilmelidir; rtPA infüzyon sırasında ise devam edilebilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinuxs alan hastalar da trombolitik tedavisi başlanması gerekir ise; son DMAH enjeksiyonundan sonra 12 saat (günde iki kez verilen) son DMAH veya fondaparinuxs enjeksiyondan sonra 24 saat (günde bir kez verilen) kadar ertelenmelidir (78). Trombolitik tedavi kontraendikasyonları Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Trombolitik Tedavinin Kontrendikasyonları (79)

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 (SKB > 180 mmHg)
İlerlemiş karaciğer hastalığı
Enfektif endokardit
Aktif peptik ülser

Antikoagülan Tedavide Kullanılan Ajanlar

Unfraksiyone Heparin

Unfraksiyone heparin, etkisini antitrombin III üzerinden gösterir. Yarılanma ömrü 0,5-3 saat arasındadır. İntravenöz (İV) infüzyon veya subkutan (SC) enjeksiyon yoluyla uygulanır. DMAH'lere göre heparin, kısa yarı ömrü, aktive parsiyel

tromboplastin zamanı (aPTT) ile etkinliğinin ölçülebilmesi ve nötralizasyonunun protamin sülfat yapılabilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda daha avantajlıdır. Önerilen hedef aPTT değeri hastanın bazal değerinin 1,5-2,5 katı olmalıdır (80). Unfraksiyone heparinin uygulanma şekli Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Unfraksiyone heparin uygulaması (80)

Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg /saat infüzyon
aPTT < 35 sn (1.2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat arttır.
aPTT 35-45sn(1.2-1.5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat arttır
aPTT 46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTT 71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 I U/kg/saat azalt
aPTT > 90 sn (> 3.0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3IU/kg/saat azalt

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Ve Fondaparinux

Düşük molekül ağırlıklı heparinler F-Xa ve az miktarda da F-II üzerinden etki gösterir. DMAH hamilelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilir (59). Fondaparinux, Antitrombin III’e selektif olarak bağlanarak faktör Xa’yı inhibe eder . Ayrıca daha düşük major kanama riski ve heparinin indüklediği trombositopeni görülmemesi UFH ve DMAH’lara üstünlük sağlar (81, 82). DMAH ve fondaparinuxun uygulama şekilleri Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması (80)

İlaç	Doz	Araklık/saat
Enoksoparin	1 mg/kg/	12
	veya 1.5 mg/kg/	24
Dalteparin	100 IU/kg	12
	veya 200 IU/kg	24
Nadoparin	86 IU/kg	12
	Veya 171 IU/kg	24
Tinzaparin	175 U/kg	24
Fondaparinux	5 mg ,< 50 kg 7.5 mg 50–100 kg 10 mg > 100 kg	24

Warfarin

Warfarinin antikoagulan etkisini; faktör II, VII, IX ve X gibi vitamin K bağımlı faktörleri inhibe ederek gösterir. Maksimum etki ilaç verildikten 36-72 saate kadar görülmez ve dozaj titrasyonu yapabilmek zordur. Protrombin zamanı oranı (INR olarak da gösterilir) warfarin tedavisinin yeterliliğini göstermek için kullanılabilir. Venöz tromboembolizm için önerilen tedavi edici düzey INR'nin 2-3 arasında olmasıdır (83).

Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Pulmoner Embolektomi

Trombolitik tedavinin kontraendike olduğu ya da trombolitik tedaviye rağmen hemodinamik hemodinamik stabilizasyonun sağlanamadığı hastalarda uyulanması önerilir (84). Preoperatif trombolizis kanama riskini artırmasına rağmen embolektomi için kontraendikasyon oluşturmaz (85).

Vena kava filtresi

Akut PE' de vena kava filtrelerin endike olduğu durumlar; VTE ve antikoagülanlara kontraendikasyon, antikoagülan komplikasyonu, terapötik antikoagülasyonu başaramama veya sürdürmemeye, sınırlı kardiyopulmoner rezerve sahip VTE hastaları, trombolitik/trombektomi ile tedavi edilmiş masif PE ya da tromboendarrektomi ile tedavi edilmiş kronik PE hastaları, iliokaval DVT ve ağır travmalı, kapalı kafa travması, spinal kord yaralanması, multiple uzun kemik yaralanması, uzun süreli immobilizasyonu olan hastalarda proflaktik olarak uygulanır (86).

2.2. Copeptin

Birçok stres faktörü tarafından uyarılan ve hipotalamustan salınan AVP; majör stres hormonudur. Hipotansif, hipoksik, hiperosmolar ve asidotik tabloda seyreden hastalıklarda dolaşımdaki AVP düzeyini arttırdığı bilinir (6). Kalp yetmezliği ve şokun farklı durumlarında da AVP seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (7, 8). Dolaşan AVP; 164 aminoasit uzunluğunda sinyal peptid, AVP, Nörofizin 2 ve Copeptinden meydana gelen pre-pro-vasopressin isimli prekürsör protein molekülünden köken almaktadır (9).

Arjinin vazopressin ilişkili glikopeptit olarak da bilinen copeptin ilk olarak 1972 yılında Holverda tarafından tanımlanmıştır (14). Copeptin, AVP prekürsörünün C-terminal parçasıdır. Lösinden zengin, glikozile 39 amin asitlik bir peptid yapıdadır. Copeptin AVP ile eşit miktarda üretilir ve hipotalamustan pitüiter beze aynı yoldan salınır (9, 10). Arginin vazopressin pulsatil salgılanan, büyük oranda plateletlere bağlanan ve hızla dolaşımdan uzaklaştırılan kararsız bir moleküldür ve dolaşımdaki seviyelerinin ölçülmesi zordur (11, 12). Copeptin ise plazma ve serumda daha uzun süre tespit edilebilen, daha kararlı bir moleküldür (10). Copeptin direkt olarak AVP seviyelerini yansıtır (13). Kanda Copeptinin AMI, Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği (ADKY), iskemik strok ve pnömoni gibi hastalıklarda yükseldiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Planı

Araştırmamızın prospektif bir araştırma olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Araştırma için 13.07.2016 – 15.12.2016 tarihleri arasında acil servise başvuran ve akut pulmoner emboliden şüphelenilen hastaların prospektif olarak değerlendirildi. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Protokol Numarası: 2015/196). Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan yazılı ve bilgilendirilmiş onay alındı.

3.1.1. Katılımcı Seçimi

Hastaların çalışmaya dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri aşağıda belirtildi:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. PE şüphesi ile tetkik ve tedavi edilen 18 yaş ve üzeri tüm hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

Başvuru anında;

1. ilerlemiş karaciğer yetmezliği
2. ilerlemiş böbrek yetmezliği
3. gebelik, akut mezenter iskemi
4. periferik damar iskemisi
5. onam veremeyen hastalar

olan hastaların çalışma başlangıç değerlendirmesi sonrası çalışma dışında tutularak çalışma için yapılacak ileri incelemelere katılmadı.

3.2. Çalışma Protokolü

Acil servise başvuran, APE şüphesi ile tetkik ve tedavi edilen hastalar ESC 2014 PE tanı ve tedavi rehberinde belirtilen algoritme uygun şekilde tanısal yaklaşım yapıldı (Şekil 1,Şekil 2). Buna göre; APE'den şüphelenilen ve şok ya da hipotansiyonu mevcut hastalarda hemodinamik olarak kısmen stabil olanlara çekilebiliyor ise BT anjiyografi çekildi. Hipotansiyon ya da şok nedeniyle hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar BT anjiyografi ünitesine götürülemedikleri için yatak başı EKO yapıldı. Yatak başı EKO'sunda RVD bulgusu olmayan hastalarda APE dışlandı ve hipotansiyon ya da şokun diğer nedenleri araştırıldı. Yatak başı EKO'sunda RVD bulgusu olan hastalar takiplerinde hemodinamik olarak stabil hale gelince BT anjiyografi çekildi. Çalışmamızda altın standart olarak BT anjiyografi kullanıldığı için BT anjiyografi çekilemeyen hastalar çalışma dahil edilmedi.

Akut PE şüphelenilen ve şok ya da hipotansiyon olmayan hastalara Well's skorlaması yapıldı. Bunlara göre yüksek klinik olasılığı olan hastalara BT anjiyografi çekildi. Düşük ve orta klinik olasılığı olan hastalardan D-dimer gönderildi. D-dimer değeri negatif olan hastalar APE negatif olarak kabul edilerek BT anjiyografi çekilmedi ve çalışma dışı bırakılması planlandı. D-dimer değeri pozitif olan hastalara BT anjiyografi çekildi.

Sonuç olarak BT anjiyografi çekilen ve APE olduğu tespit edilen hastaların PE pozitif grubu, BT anjiyografi çekilen ve APE olmadığı tespit edilen hastaların PE negatif grubu oluşturması planlandı. Bu iki grupta yer alan hastaların başvuru anında bakılan COP düzeyleri karşılaştırılarak **APE tanısında değerinin** olmadığı belirlendi.

Daha sonra BT anjiyografi ile APE tanısı konulan hastalar 2014 ESC kılavuzunda önerilen klinik özelliklerine göre, sPESİ skoruna göre (Tablo 10), görüntüleme (BT, EKO) bulgularına göre ve biyokimyasal parametrelerdeki değişikliklere göre (troponin, BNP) APE ciddiyet skorlamaları yapıldı (Tablo 11). Klinik özelliklerden hipotansiyon; SKB 15 dakikadan uzun süre <90 mmHg seyretmesi veya hastanın pozitif inotrop ihtiyacının olması şeklinde kabul edildi. RVD göstergesi olarak RV duvar hareket kusuru veya EKO ya da BT anjiyografide

RV/LV >0.9 ya da 1.0 olması kabul edildi. Ancak hastalara çekilen BT anjiyografide EKG senkronizasyonu ile çekim yapılamadığı için RV/LV oranı hesaplanırken EKO verileri kullanıldı ve oran için sınır 0.9 kabul edildi. Troponin artışı (14 pg/ml) veya sağ ventrikül disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliği gösteren NT-proBNP artışı (>600pg/ml) kardiyak marker yüksekliği göstergesi olarak kabul edildi. Bu veriler doğrultusunda PE hastalarını düşük riskli, orta-düşük riskli, orta-yüksek riskli ve yüksek riskli olarak gruplayarak başvuru anında bakılan COP düzeylerinin **APE şiddetini belirlemede değerinin** olmadığı tespit edildi. Ayrıca diğer biyokimyasal parametrelerden anlamlı olabilecek olanların da APE şiddetinin belirlenmesindeki değerleri değerlendirildi.

Son olarak PE tanısı koyulan tüm hastaların hastanede yattıkları süre boyunca ve taburculuktan 3 ay sonra takip edilerek yoğun bakım ihtiyacı; entübasyon ve mekanik ventilatör ihtiyacı, vasopressör desteği ihtiyacı, kardiyopulmoner resüsitasyon ve ölüm gibi klinik sonlanım noktaları eşliğinde değerlendirilerek prognoz tayini yapıldı. Belirtilen klinik sonlanım oluşmayan hastalar iyi klinik seyirli grup, oluşan hastalar ise kötü klinik seyirli grup şeklinde sınıflandırılarak başvuru anında bakılan Copeptin'in **APE hastalarında prognostik değerinin** olmadığı belirlendi. Ayrıca diğer biyokimyasal parametrelerin prognostik değerlendirme açısından anlamlı olup olmadığı istatistiksel olarak araştırıldı.

3.3. Biyokimyasal analiz

3.3.1. Biyokimyasal örneklerin alınması

Başvuru anında COP ölçümleri için hem PTE grubu hem de kontrol grubun da yer alan hastalardan yaklaşık 5 cc venöz kan örneği brakial venden enjektörle seperatörlü biyokimya tüpüne alındı. Alınan örnek 3000 devir hızında 10 dakika boyunca santrifüj edildikten sonra ortaya çıkan serum pipetlenerek ayrılıp analiz için -80 C derecede muhafaza edildi. Çalışma protokolünün sonunda tüm örneklerin eş zamanlı olarak çalışma verilerinden ve hasta gruplarından habersiz bir araştırmacı tarafından çalışıldı.

3.3.2. Copeptin (COP) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki COP seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda yarışmalı ELISA kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H0851, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi.

3.3.3. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80°C’de muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- COP standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 50’şer µL olacak şekilde ilaveler yapıldı.
- Kör için ayrılan kuyucuğa dilüent çözeltisinden 50 µL ilave edildi.
- Zaman kaybetmeden kuyucukların hepsine 50’şer µL biotinlenmiş antikor çözeltisinden ilave edildi.
- Sonrasında pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 45 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı.
- Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 100’er µL Streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

3.3.4. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90’ar µL eklendi ve 37°C’de çalkalayıcıda 15 inkübasyona bırakıldı.
- Referans dalga boyu olan 620 nm’deki ölçüm sonucunda, en düşük standardın optik yoğunluğu 0.9-0.95’e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50’şer µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.

- Süre sonunda örnek ve standart absorbanları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorban değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Örneklerdeki COP seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.

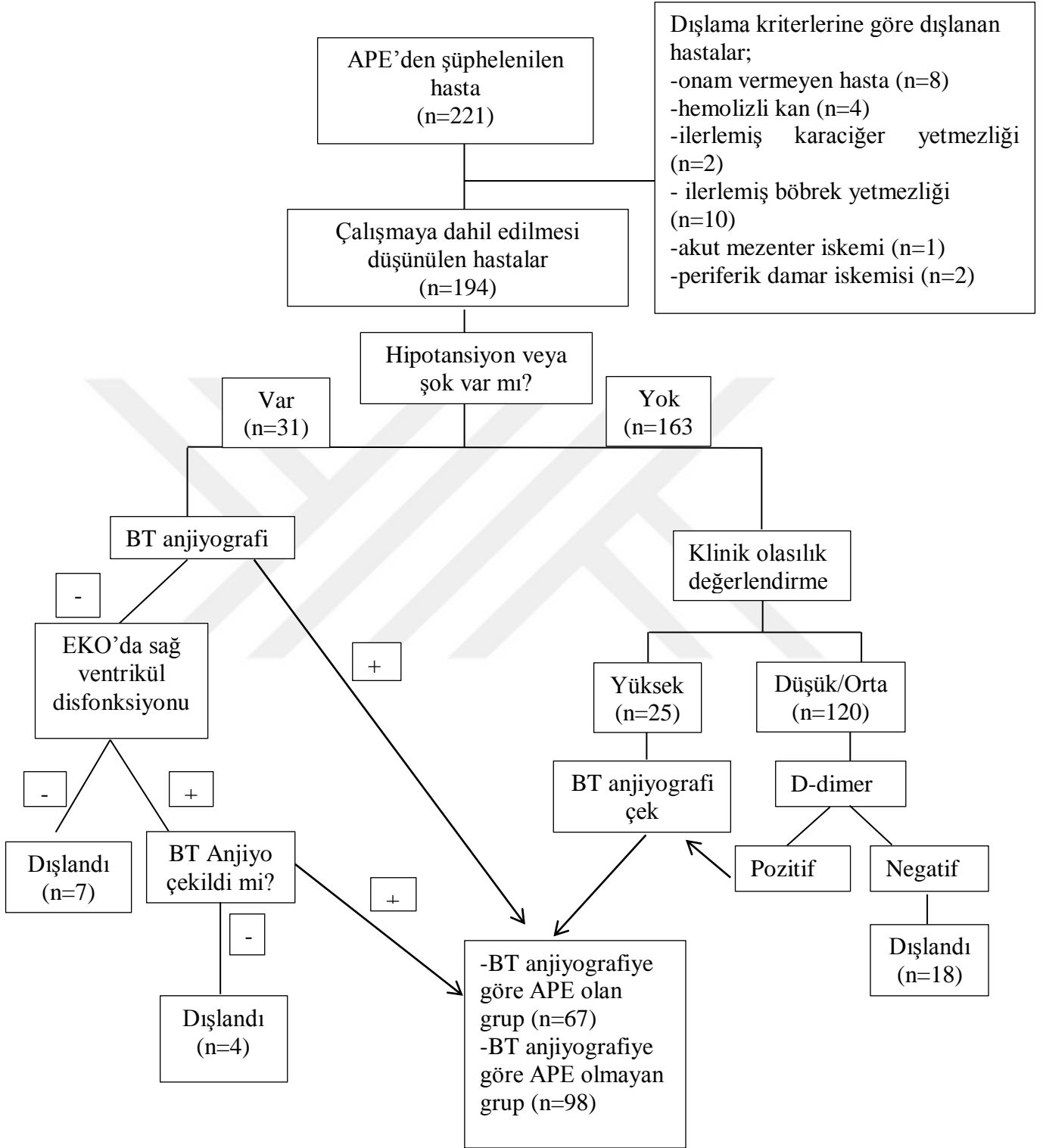
3.4. İstatistiksel analiz

Çalışmamız sonucu elde edilen veriler Windows Excel 2013 programına kaydedilip SPSS 13.0 yazılımında gerekli istatistikler gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi ve normal dağılıma uyan veriler ortalama ile uymayan veriler ise median şeklinde sunuldu. İkili gruplar arasında gerçekleştirilen karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Student T test; normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. İkili gruplar arasında gerçekleştirilen karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Ayrıca subgrup analizlerinde normal dağılıma uyan verilerde Anova, uymayan verilerde Kruskal Wallis varyant analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilmek üzere, belirtilen tarihler arasında acil servise başvuran ve APE'den şüphelenilen toplam 221 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 25 tanesi dışlama kriterleri, 2 tanesi alınan kan örneklerinin hemolizli olması sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. 7 hastanın EKO'sunda RVD göstergesi tespit edilmediği için BT anjiyografi çekilmedi ve çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca hipotansiyonu mevcut 4 hastaya stabil olmaması nedeniyle BT anjiyografi çekilemediği için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen ve hariç tutulan hastalara ait bilgiler Şekil 1'de ayrıntısı ile gösterildi.

Sonuçta toplam 165 APE şüpheli hastadan 67 hastanın APE olan ve 98 hastanın APE olmayan grupta olduğu görüldü. Gruplar oluşturuldu ve her iki grubun temel klinik ve demografik özellikleri karşılaştırılması Tablo 16'da ayrıntısı ile gösterildi. Buna göre hasta gruplarının arasında temel klinik ve demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (tüm verilerin karşılaştırmasında $p>0.05$).



Şekil 4. Çalışmanın akış şeması

Tablo 16. Grupların temel klinik ve demografik özellikleri

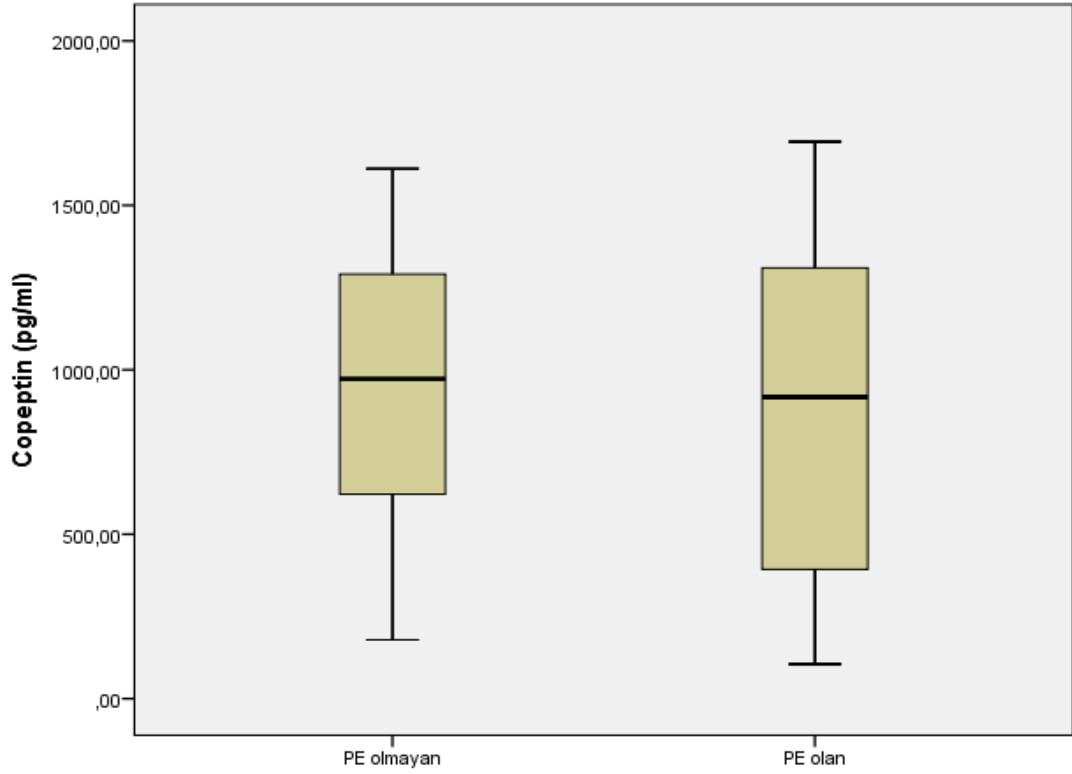
	APE yok	APE var	p değeri
Yaş, med (min-max)	72.5 (18-96)	78 (38-95)	0.69
Cinsiyet			
	n (%)	n (%)	
Kadın	55 (%33.3)	43 (%27.3)	0.194
Erkek	45 (%26.1)	22 (%13.3)	
Semptom			
	n (%)	n (%)	
Dispne	82 (%49.7)	55 (%33.3)	0.834
Göğüs ağrısı	24 (%14.5)	17 (%10.3)	1.0
Hemoptizi	4 (%2.4)	3 (%1.8)	1,0
Senkop	16 (%9.7)	16 (%9.7)	0.237
DVT semptomları	3 (%1.8)	6 (%3.6)	0.161
Diğer semptomlar	27 (%16.4)	23 (%13.9)	0.391
Klinik belirtiler			
SKB mmHg, mean±SD	118.57±23.9	117.08±24.4	0.649
DKB mmHg, med (min-max)	71.5 (40-140)	72 (40-120)	0.831
Nabız /dak, mean±SD	101.94±23.3	98.65±21.9	0.320
Solunum sayısı /dk, med (min-max)	22 (10-45)	24 (10-42)	0.257
Ateş °C, med (min-max)	36.7 (35.9-39.5)	36.8 (36-39.2)	0.697
EKG bulguları			
	n(%)	n(%)	
S1Q3T3	4 (%2.4)	4 (%2.4)	0.716
Sinüs taşikardisi	28 (%17.0)	24 (%14.5)	0.394
Atrial fibrilasyon	24 (%14.5)	16 (%9.7)	1.0
T negatifliği	13 (%7.9)	17 (%10.3)	0.64
RBBB	0 (%0.0)	3 (%1.8)	0.65
X-ray bulguları			
	n (%)	n (%)	
Plevral efüzyon	20 (%12,1)	9 (%5.5)	0.301
Atektazi	23 (%13.9)	13 (%7.9)	0.57
Diafragma elevasyonu	2 (%1.2)	5 (%3.0)	0.121
Hamptom bulgusu	1 (%0.6)	0 (%0.0)	1.0
Pulmoner arter dilatasyonu	9 (%5.5)	4 (%2.4)	0.453
VTE için risk faktörleri			
	n (%)	n (%)	
Geçirilmiş PE	6 (%3.6)	10 (%6.1)	0.105
Geçirilmiş DVT	4 (%2.4)	4 (%2.4)	0.716
Varrikoz venler	3 (%1.8)	4 (%2.4)	0.443
Kronik venöz yetmezlik	1 (%0.6)	0 (%0.0)	1.0
Geçirilmiş inme	14 (%8.5)	11 (6.7)	0.826
Gebelik	0 (%0.0)	0 (%0.0)	1.0
Kanser	29 (%17.6)	25 (%15.2)	0.315
Obesite	12 (%7.3)	13 (%7.9)	0.269
Sigara	12 (%7.3)	11 (6.7)	0.496
İmmobilizasyon	38 (%23.0)	35 (%21.2)	0.111
4 hafta içinde cerrahi	6 (%3.6)	7 (%4.2)	0.362
4 hafta içinde travma	4 (%2.4)	5 (%3.0)	0.488
Koagulopati	1 (%0.6)	1 (%0.6)	0.406
OKS kullanımı	0 (%0.0)	0 (%0.0)	1.0
Postpartum dönem	0 (%0.0)	1 (%0.6)	0.406

Çalışmamızın birinci amacı olan COP'un APE tanısındaki değerini tespiti için APE olan grup ve APE olmayan grubun COP ve diğer biyokimyasal parametreleri karşılaştırılması yapıldı. Buna göre APE olmayan grupta COP ortanca değeri 972.45 pg/ml (178.6-1611.2), APE olan grupta COP ortanca değeri 917.2 pg/ml (104.9-1693.8) olarak belirlendi. Bu iki değer birbiriyle kıyaslandığında iki grup arasında başvuru anındaki COP değerleri açısından anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p=0.353$).

İki grup arasında diğer biyokimyasal markerlar karşılaştırıldığında ise TnT-hs, D-dimer, WBC ve PCO2 düzeyleri açısından gruplar arası fark anlamlı bulunmuşken (sırasıyla $p=0.004$, $p<0.0001$, $p=0.022$, $p=0.002$); diğer biyokimyasal parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. APE olan ve PE olmayan gruplar arasındaki biyokimyasal karşılaştırma Tablo 18'de ayrıntılı biçimde gösterilmiştir.

Tablo 17. APE olan ve APE olmayan grupların biyokimyasal karşılaştırılması

Marker	APE YOK n=98 (%59.4)	APE VAR n=67 (%40.6)	p değeri
COP (pg/ml), med(min-max)	972.45(178.6-1611.2)	917.2(104.9-1693.8)	0.353
TnT-hs (ng/L) , med(min-max)	27.14(3.18-6676.0)	38.64(3.0-315.8)	0.004
CK-MB (ng/L), med(min-max)	1.905(0.3-38.62)	2.29(0.32-13.69)	0.302
Ph, med(min-max)	7.45(6.82-7.67)	7.45(7.05-7.57)	0.414
pCO2 (mmHg), med(min-max)	34.85(17.0-74.3)	31.3(15.2-61.0)	0.002
pO2 (mmHg), med(min-max)	71.3(38.9-177.0)	71.3(44.5-166.0)	0.758
sO2 (%), med(min-max)	93.45(56.3-99.0)	92.8(72.9-99.3)	0.459
Glukoz (mg/dL), med(min-max)	131(78-393)	129(90-498)	0.897
BUN (mg/dL), med(min-max)	21.5(6.0-87.0)	23.0(6.0-92.0)	0.386
Kreatinin (mg/dL), med(min-max)	0.9(0.23-2.39)	0.9(0.43-1.74)	0.470
ALT (U/L), med(min-max)	19.5(3.0-396.0)	15.0(3.0-199.0)	0.128
AST (U/L), med(min-max)	30.0(9.0-285.0)	25.0(10.0-531.0)	0.124
D-dimer (µg/ml), med(min-max)	2.71(0.57-40.0)	7.54(1.11-42.92)	<0,0001
CRP (mg/dL), med(min-max)	4.97(0.13-37.28)	7.0(0.2-36.29)	0.448
WBC (/µL), med(min-max)	7860(180-168000)	10630(1120-38340)	0.022



Şekil 5. PE Olmayan ve PE Olan Gruplar Arasında Copeptin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızın ikinci amacı olan COP'un PE olan hastalarda pulmoner emboli ciddiyetinin belirlenmesindeki değerinin tespiti için daha öncesinden yapılan sınıflamaya göre oluşturulan; orta-düşük, orta-yüksek, yüksek riskli gruplar arasında COP ve diğer biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması yapıldı. Hiçbir hasta düşük riskli grupta yer almadığı için bu grup değerlendirmeye katılmamıştır. Buna göre orta-düşük riskli grupta COP ortanca değeri 979.7 pg/ml (299.6-1605.9), orta-yüksek riskli grupta ortanca değeri 868.05 pg/ml (104.9-1693.8), yüksek riskli grupta ortanca değeri 762.1 pg/ml (266.5-1435.1) olarak belirlendi. Bu değerler birbiriyle kıyaslandığında 3 grup arasında COP değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p=0.290$).

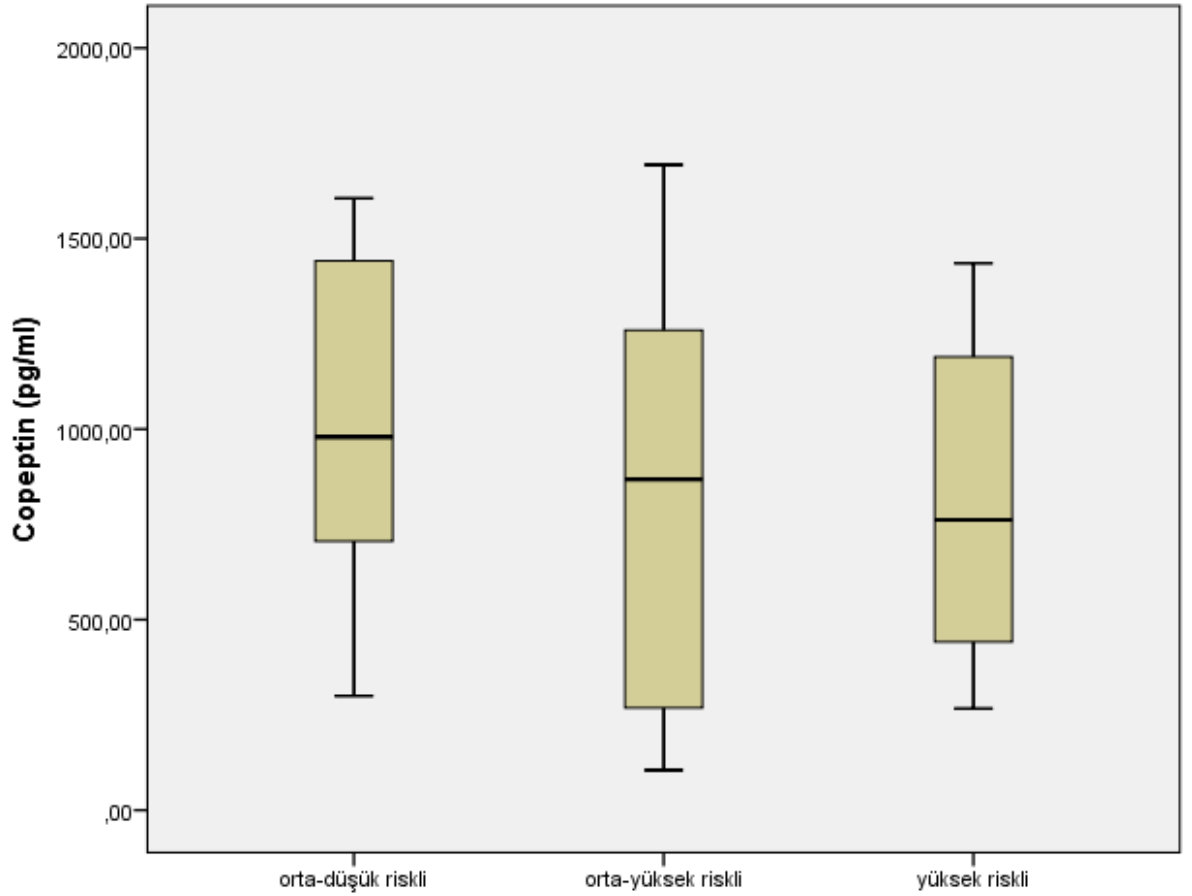
Bu 3 grubun diğer biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılmasında ise troponin-T, proBNP ve BUN değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmişken (sırasıyla $p=0.044$, $p=0.016$, $p=0.045$), diğer biyokimyasal parametrelerde anlamlı fark tespit edilememiştir. Pulmoner emboli şiddetinin

belirlenmesi amaçlı oluşturulan 3 grup arasındaki biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 18. PE ciddiyet grupları arasındaki biyokimyasal karşılaştırma

Marker	Orta-düşük riskli n=23 (%34.3)	Orta-yüksek riskli n=32 (%47.8)	Yüksek riskli n=12 (%17.9)	p değeri
COP (pg/ml), med(min-max)	979.7 (299.6-1605.9)	868.05 (104.9-1693.8)	762.1 (266.5-1435.1)	0.290
BUN (mg/dL), med(min-max)	19.0 (6.0-51.0)	24,5 (11.0-92.0)	31.0 (13.0-56.0)	0.045
D-dimer (µg/ml), med(min-max)	7.54 (1.11-30.0)	9.54 (1.25-39.41)	5.72 (1.59-42.93)	0.821
CRP (mg/dL), med(min-max)	8.78 (0.20-29.02)	4.20 (0.28-39.29)	8.80 (0.37-23.40)	0.325
TnT-hs (ng/L) , med(min-max)	34.16 (3.00-197.00)	37.46 (15.39-226.50)	65.22 (14.80-315.80)	0.044
Nt-proBNP (pg/mL), med(min-max)	789.0 (71.0-12172.0)	2686.5 (80.0-18691.0)	3861.0 (178.0-17647.0)	0.016
Ph, med(min-max)	7.46 (7.32-7.54)	7.45 (7.05-7.57)	7.44 (7.20-7.53)	0.762
pCO2 (mmHg), med(min-max)	31.4 (15.20-41.0)	30.25 (19.20-61.0)	31.55 (22.5-45.4)	0.636
pO2 (mmHg), med(min-max)	68.0 (49.3-134.0)	71.95 (48.7-166.0)	61.05 (44.5-88.3)	0.059

Anlamli farklılıklar bulunan bu parametlerin hangi 2 alt grup arasındaki fark nedeniyle oluştuğunu bulabilmek için gruplar arası ikili karşılaştırmada Bonferroni düzeltmesini kullandık. Bu göre orta-düşük riskli grup ile orta-yüksek riskli grup arasında broBNP için istatistiksel anlamlı farklar tespit edilmişken (p=0.005) diğer tüm alt grup ve biyokimyasal karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir.



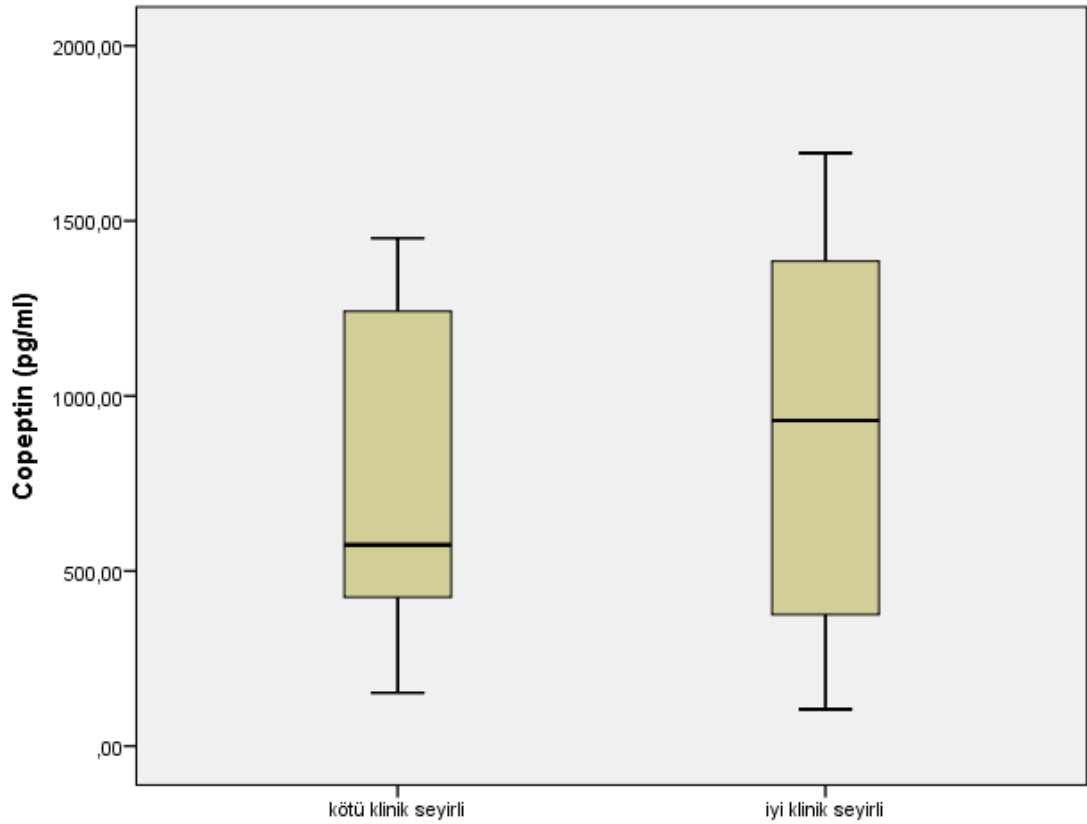
Şekil 6. PE Ciddiyetine Göre Copeptin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızın üçüncü amacı olan Copeptinin PE olan hastalarda prognostik değerinin tespiti için oluşturulan iyi klinik seyir ve kötü klinik seyir gruplarda Copeptin ve diğer biyokimyasal değerlerin karşılaştırması yapıldı. Buna göre iyi klinik seyirli grupta Copeptin ortanca değeri 923.95 pg/ml (104.90-1693.80) iken; kötü klinik seyirli grupta Copeptin ortanca değeri 575.0 pg/ml (152.10-1450.40) idi. Bu iki değer birbiriyle kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.535$).

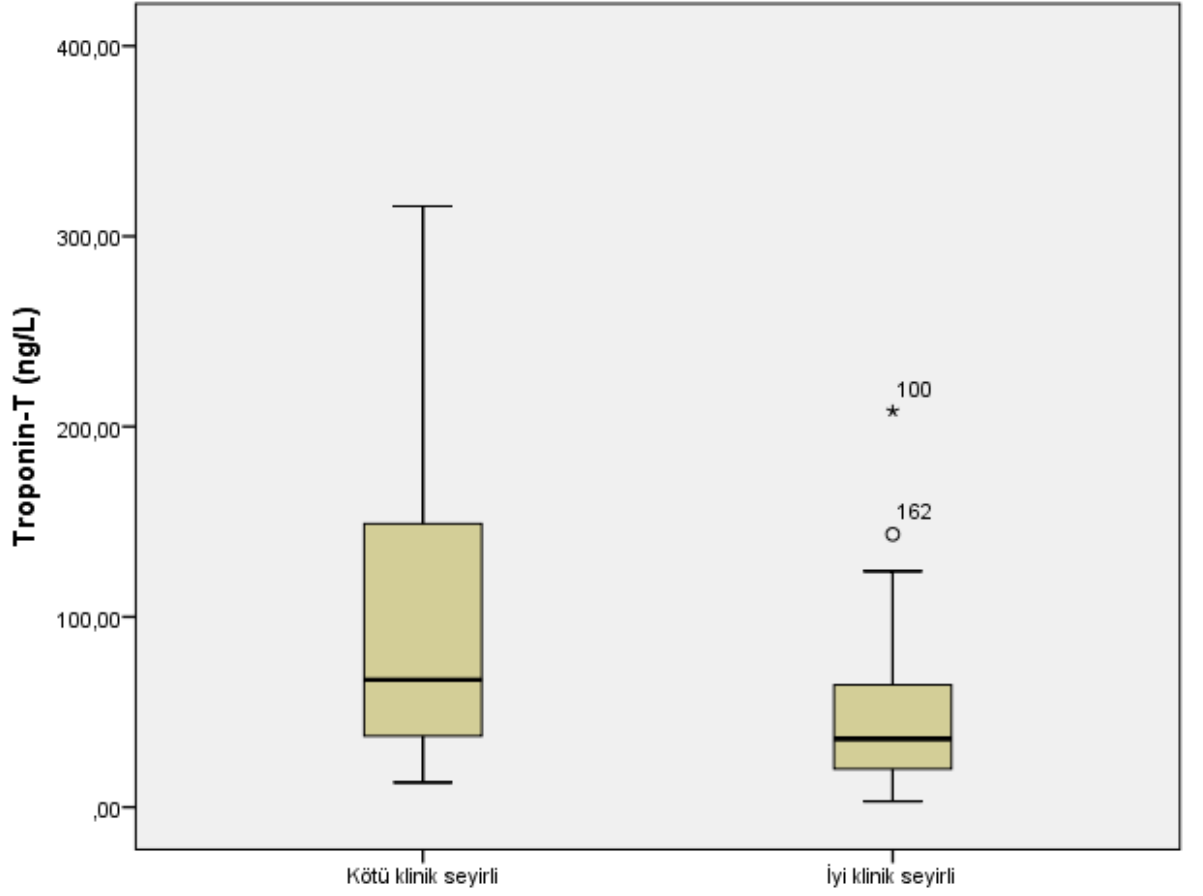
İki grup arasında prognostik değerlendirme için anlamlı olabilecek biyokimyasal parametrelerin değerlendirmesinde ise yalnızca trp-T'de istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş iken ($p=0.008$) diğer biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Prognostik değerlendirme için oluşturulan bu iki grup arasındaki biyokimyasal markerların karşılaştırılması Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. APE klinik seyir gruplarının biyokimyasal karşılaştırılması

Marker	İyi klinik seyir n=44 (%65.7)	Kötü klinik seyir n=23 (%34.3)	p değeri
COP (pg/ml), med(min-max)	923.95 (104.90-1693.80)	575.0 (152.10-1450.40)	0.535
TnT-hs (ng/L) , med(min-max)	35.0 (3.0-208.20)	67.0 (12.92-315.80)	0.008
NT-proBNP (pg/mL), med(min-max)	1833.50 (71.0-18691.0)	1849.20 (147.0-17647.0)	0.607
CRP (mg/dL), med(min-max)	6.25 (0.20-36.29)	11.24 (0.37-30.0)	0.079
D-dimer (µg/ml), med(min-max)	8.22 (1.11-30.0)	7.49 (1.59-42.93)	0.235



Şekil 7. APE’de Kötü ve İyi Klinik Seyirli Grupların COP Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 8. PE’de Kötü ve İyi Klinik Seyirli Grupların TnT-hs Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda APE hastalarından 13’ü öldü (%19.4). Ölen APE hastalarında ölçülen median COP düzeyleri 524.3 (min-max, 152.1-1450.4) iken, ölüm gözlenmeyen APE hastalarında ölçülen COP düzeyleri 949.2 (min-max, 104.9-1693.8) saptanmış olup aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.154$).

5. TARTIŞMA

Akut pulmoner embolizm yaygın ve sıklıkla ölümcül seyreden bir hastalıktır. BT anjiyografi'nin rutin klinik uygulamaya girmesi ile tahmini APE insidansı hemen hemen iki kat yükselmiştir (87). PE kesin tanısını koymada altın standart pulmoner anjiyografi ve anjiyografiye alternatif kabul edilen BT anjiyografi, hem pahalı bir tetkik olması hem de kontrast madde maruziyeti ve iyonizan radyasyon gibi risklere sahiptir. Tanısal algoritmada bu kompleks, pahalı ve hasta için çeşitli sorunlar yaratabilecek işlemleri azaltmak ve uygun hastaya yapılmasını sağlamak için geliştirilen tanısal yaklaşım algoritmalarında kullanılan D-dimer ve özellikle erken mortalite riskini ve prognozu belirlemede kullanılan troponin gibi biyokimyasal parametreler her ne kadar yararlı görülseler de bu amaçla kullanılacak daha sensitif ve daha spesifik biyokimyasal parametrelere ihtiyaç vardır. Bu amaçla gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda, acil servise APE şüphesi ile başvuran hastalarda ölçtüğümüz, çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tanısında ve prognozunda değerli olabilecek güncel bir biyokimyasal marker olan COP APE tanısında değerinin düşük olduğu, erken dönem mortaliteyi gösteren risk skorlamasında kullanılamayacağı ve bu açıdan prognostik olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda APE hastalarında başvuru anında bakılan D-Dimer ve TnT-hs düzeyleri APE olmayanlara göre yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte COP düzeylerinde anlamlı bir fark izlenmemiştir. Literatürde COP düzeylerinin APE hastalığında yükseldiği ve risk sınıflamasında kullanılabileceğine dair yayınlara rastlamak mümkündür (88-92). Ancak, çalışmamızın primer amacı olan PE tanısında COP'un değeri hakkında literatürde çok kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan ilki Wyzgal ve arkadaşları tarafından yapılmış ve bu çalışmada kesin tanısı akut PE olan 107 akut PE hastası ile 64 kontrol karşılaştırılmıştır (90). APE hastalarında COP düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Bu çalışma literatürde COP düzeylerinin APE tanısında kullanılabilme potansiyelini gösteren ilk araştırmadır. Hemen aynı zamanlarda gerçekleştirilen bir diğer çalışmada Kalkan ve arkadaşları, bizim çalışmamızda olduğu gibi acil servise göğüs ağrısı veya dispne şikayeti ile gelen APE şüpheli hastalarda COP düzeylerini çalışmışlar ve APE olan

hastalar ile olmayanlar arasında COP düzeyleri açısından fark olup olmadığını incelemişlerdir (88). Bizim çalışmamızın aksine APE hastalarında APE olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek COP düzeylerinin tanısal olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bir diğer çalışmada Öztürk ve arkadaşları APE hastalarında COP düzeyleri ve sık görülen trombofilik mutasyon düzeylerini incelemişlerdir. 32 APE hastası ve 24 sağlıklı bireyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, COP düzeylerinin APE hastalarında sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu saptamışlardır (89). Wyzgal ve Öztürk'ün çalışmaları incelendiğinde APE hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı dikkat çekmektedir. Bu açıdan çalışmamız dizaynından farklı olan bu çalışmaların aksine, çalışmamızda APE şüpheli hasta kohortu oluşturulmuş ve COP düzeyleri APE olan ve olmayan hastalarda ölçülerek karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalardan sadece Kalkan ve arkadaşları bizim çalışmamıza benzer olarak APE şüpheli hasta kohortu oluşturup APE olan ve olmayan hastaların COP düzeylerini karşılaştırmışlardır. Ancak bu çalışmanın dahil etme ve dışlama kriterlerine bakıldığında çalışmamızdan farklı olarak COP düzeylerine etki etmesi muhtemel bir çok patolojinin dışlama kriterlerinde yer aldığı görülmektedir. Hâlbuki bu kriterlerin çoğu günlük pratikte APE şüpheli hastalarda olabilecek ve COP düzeylerine etki ettiği kesin olarak henüz gösterilmemiş patolojilerdir. Çalışmada bu kriterlere göre ne kadar hastanın dışlandığına dair net bir bilgi olmadığından çalışmamız ile elde edilen sonuç farklılığı bu kriterlere göre çok izole bir hasta grubu seçmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda kullandığımız ticari ölçüm kiti ile Kalkan ve arkadaşlarının kullandıkları ticari ölçüm kiti arasındaki farklılıklarda bu sonuca neden olmuş olabilir. Çalışmamızda Kalkan ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde başvuru anındaki troponin düzeyleri ve d-dimer düzeyleri APE hastalarında APE olmayanlara göre yüksek saptanmıştır. Akut PE olan ve olmayan hastalarda ki COP düzeyleri hakkında karar verilirken farklı sonuçlara ulaşılan araştırmalarla belirttiğimiz bu farklar göz önüne alınmalıdır.

Akut PE ciddiyeti erken mortaliteyi yansıtması açısından düşük, orta (düşük/orta-orta/yüksek) veya yüksek olarak sınıflandırılan risk skorlaması ile değerlendirilir. Bu skorlama da hastanın hemodinamik durumu (hipotansiyon olup olmaması), sPESI skoru, EKO'da RVD göstergesi ve kardiyak marker yüksekliğinin olup olmadığı değerlendirilmektedir (1). Bu sınıflama akut PE hastalarının hastane

veya 30 günlük süre içerisinde mortalitelerinin tespit edilmesine ve hastanın tedavisinin yönlendirilmesine yardımcı olur. Bu skorlamada yer alan biyokimyasal parametrelerden TnT-hs düzeyleri myokardiyal hasara, NT-proBNP düzeyleri ise myokardiyal gerilime bağlı yükselmektedir. Her ne kadar APE risk skorlamasında henüz yeri olmasa da COP düzeylerinin sağ ventrikül disfonksiyonu ve yetmezliğine bağlı gelişen hemodinamik bozukluğa yanıt olarak APE hastalarında yükselebileceği ve risk sınıflamasında kullanılabileceği ileri sürülmüştür (91). Akut PE ile COP arasındaki ilişkinin risk skorlamasında kullanılma potansiyelinin değerlendirildiği sadece iki çalışma vardır ve bu iki çalışmada da bu ilişki gözlemlenmiştir. Wyzgal ve arkadaşlarının çalışmasında göre düşük risk APE hastalarında COP düzeyleri 14.67 pmol/L, orta/yüksek riskli APE hastalarında 19.84 pmol/L olup birbirinden anlamlı derece farklı olduğu bulunmuş ve COP düzeylerinin APE risk sınıflamasında kullanılabileceği öne sürülmüştür (90). Diğer çalışmada Kalkan ve arkadaşları benzer olarak RVD olan APE hastalarında RVD olmayanlara göre COP düzeylerini anlamlı derecede yüksek saptamışlar ve COP düzeylerinin RVD'ü yansıtabileceği ve RVD bulguları ile COP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (88). Hellenkamp ve arkadaşları ise normotansif PE hastalarının risk skorlamasında COP düzeylerinin değerini incelemişler ve orta-yüksek riskli hastaların COP düzeylerini orta-düşük ve düşük riskli APE hastalarından daha yüksek saptamışlardır. Benzer olarak COP düzeylerinin akut PE hastalarında risk sınıflamasında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (91). Hâlbuki çalışmamızda tüm bu çalışmaların aksine yüksek riskli hastalarda COP düzeyleri orta riskli hastalara göre daha düşüktür. Ancak her iki çalışmanın da bazı eksiklikleri özellikle risk gruplarının belirlenmesinde dikkat çekmekte ve elde edilen sonuçların geçerliliğini sorgulatmaktadır. Wyzgal ve arkadaşlarının çalışmasında risk grupları belirlenirken ESC rehberinin önerisinde belirtilen hemodinamik değişiklikler (hipotansiyon ve şok bulguları) ve RVD göz önüne alınmış ancak kardiyak belirteçler (Troponin ve NT-Pro BNP) ve PESI dikkate alınmamıştır. Bu durum hastaların orta risk veya düşük risk olarak gruplandırılmasında yapılan ayırımın doğruluğu konusunda şüphe oluşturmaktadır. Ayrıca çalışma grubunda yüksek riskli hasta sayısı da oldukça yetersizdir. Hellenkamp ve arkadaşlarının çalışması ise normotansif APE hastaları üzerinde gerçekleştirilmiş olup yüksek riskli hastaları

içermemektedir. Çalışmamız ESC rehberine uygun olarak hemodinamik durum, EKO veya BT’de RVD bulguları, kardiyak belirteçler (high sensitif Troponin T ve NT-proBNP) ve sPESI tüm hastalar için değerlendirilerek daha doğru bir risk skorlaması yapılmaya çalışılmıştır. Bununla birlikte çalışma kohortumuzda düşük riskli hasta hasta hiç olmadığından tüm risk gruplarının karşılaştırmasını yapmamız mümkün olmamıştır.

APE mortalitesi oldukça yüksek olan bir hastalıktır. APE prognozunda mortalitenin ve kötü klinik seyrin erken dönemde belirlenebilmesinde biyokimyasal parametrelerin kullanımı hakkında birçok çalışma mevcuttur. Bu amaçla en çok sağ ventrikül disfonksiyonunun ve myokardiyal hasarın belirteçleri olan Troponin, proBNP, H-FABP ve D-dimer üzerine yoğunlaşmış, APE’de mortalite ile COP ilişkisi hakkında çok az çalışma bulunmaktadır (93-95). Wyzgal ve arkadaşları çalışmalarında APE hastalarında yüksek saptadıkları COP düzeylerinin kötü klinik seyri ve mortaliteyi ön görmeye yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada ölen APE hastalarında COP düzeyi 84.6 pmol/L iken, sağ kalan hastalarda 18.6 pmol/L saptanmış ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Benzer olarak kötü klinik seyirli PE hastalarının COP düzeyleri 53.1 pmol/L iken, iyi klinik seyirli APE hastalarının COP düzeyleri 18.1 pmol/L olup bu farkta anlamlı olarak değerlendirilmiştir (90). Vuilleumier ve arkadaşları ise 227 APE hastasında gerçekleştirdikleri çalışmada COP düzeylerinin APE ilişkili mortalite için bağımsız bir gösterge olduğunu ancak APE ilişkili komplikasyonları yansıtmadığını belirtmişlerdir (92). 2009-2012 yılları arasında 695 APE hastasından kriterlere uyan 227 hastanın değerlendirildiği bu çalışma sonucunda elde edilen ve COP ile mortalite arasındaki ilişkinin gösterildiği çalışma ile karşılaştırıldığında, çalışmamız sonunda elde ettiğimiz verilere göre mortalite ile COP arasında bir ilişki olduğu gösterilememiştir. Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında APE ile COP arasında gerek tanısal, gerek risk sınıflamasında ve gerekse de prognostik olarak bir ilişkinin olmadığını öne süren çalışmamız konu hakkında daha ileri çalışmaların gerekliliğine işaret etmektedir. Wyzgal ve Vuilleumier’in çalışmalarında COP ölçümü için kullandıkları ticari diagnostik kit ile çalışmamızda kullandığımız ticari kit farklıdır. Benzer şekilde COP düzeyleri ile APE arasında ilişkinin gösterildiği bir diğer çalışmada Kalkan ve arkadaşları tarafından kullanılan ticari ürün çalışmamızda kullandığımız ticari ürün farklıdır.

Çalışmamız sonucunda ortaya çıkan bu farkın kullanılan ticari üründen mi kaynaklandığını değerlendirme şansımız maalesef olmamıştır.

5.1. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan ilki çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır. Hasta sayısı özellikle mortalite veya kötü klinik seyirli hastalar açısından kısıtlı ve risk skorlamasında düşük riskli hastaları içermemesi açısından yetersizdir. Çalışmamızda APE hastalarında COP değerleri anlamsız çıktığı için ROC analizi yapılmadı ve diğer tanısal biyomarkerlar olan Troponin T ve NT-proBNP ile tanısal değerlilikleri karşılaştırılmamıştır. Bir diğer ve belki de en önemli kısıtlılık çalışmamızda kullandığımız ticari COP ölçüm kitinin APE hastalarında COP düzeylerinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda kullanılan ticari kitlerden farklı olması ve sonuçlarımızdaki farklılığın kit farkından kaynaklanıp kaynaklanmadığının değerlendirilememiş olmasıdır. Ancak çalışmamızda kullandığımız ticari COP ölçüm kiti literatürde COP ölçümü yapılarak gerçekleştirilmiş diğer bir çalışmada kullanılmış bir ticari üründür (96, 97).

6. SONUÇ

Çalışmamız sonuçlarına göre APE şüphesi ile acil servise başvuran hastalarda başvuru anında ölçülen COP düzeylerinin APE tanısında, erken dönem mortalite için önerilen risk skorlamasında, kötü klinik seyrin önceden belirlenmesinde ve mortalite tayininde kullanılması mümkün değildir.



7. KAYNAKLAR

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. ESC/PCS New Guidelines. *Kardiol Pol.* 2014;72(11):997-1053.
2. 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 Med.* 2003;21(3):180-3.
3. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140(8):589-602.
4. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):296-304.
5. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Yildiz AI, Rota S. Evaluation of cardiac biomarkers and right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(4):276-82.
6. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi Jr, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2007;131(4):1058-67.
7. Goldsmith SR, Gheorghide M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(10):1785-91.
8. Jochberger S, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Ulmer H, Schmid S, et al. Serum vasopressin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34(2):293-9.
9. Land H, Schutz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature.* 1982;295(5847):299-303.
10. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. *Eur J Biochem.* 1972;28(3):340-6.
11. Repaske DR, Medlej R, Gültekin EK, Krishnamani M, Halaby G, Findling JW, et al. Heterogeneity in Clinical Manifestation of Autosomal Dominant Neurohypophyseal Diabetes Insipidus Caused by a Mutation Encoding Ala-1→Val

- in the Signal Peptide of the Arginine Vasopressin/Neurophysin II/Copeptin Precursor
1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):51-6.
12. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-Terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction leicester acute myocardial infarction peptide (LAMP) study. *Circulation.* 2007;115(16):2103-10.
13. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem.* 2006;52(1):112-9.
14. Sheares KK. How do I manage a patient with suspected acute pulmonary embolism? *Clin Med.* 2011;11(2):156-9.
15. Jorens P, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel P. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2009;34(2):452-74.
16. Kumar BP, Rajasekhar D, Vanajakshamma V. Study of clinical, radiological and echocardiographic features and correlation of Qanadli CT index with RV dysfunction and outcomes in pulmonary embolism. *Indian Heart J.* 2014;66(6):629-34.
17. Hu S, Liu S, Xiao Y, Zhang X, Yang J, Hg S, et al. [The impact of early diagnosis and thrombolytic-anticoagulant therapies on outcome of pulmonary embolism]. *Zhonghua nei ke za zhi.* 2001;40(7):439-41.
18. Wang K-L, Chu P-H, Lee C-H, Pai P-Y, Lin P-Y, Shyu K-G, et al. Management of Venous Thromboembolisms: Part I. The Consensus for Deep Vein Thrombosis. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32(1):1.
19. Abootalebi A, Golshani K, Karami M, Masoumi B, Aliasgharlou M. Diagnostic validity of ultrasonography in evaluation of pulmonary thromboembolism. *Adv Biomed Res.* 2016;5:4.
20. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(8):464-74.
21. Daniel KR, Jackson RE, Kline JA. Utility of lower extremity venous ultrasound scanning in the diagnosis and exclusion of pulmonary embolism in outpatients. *Ann Emerg Med.* 2000;35(6):547-54.

22. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121(3):877-905.
23. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 suppl 1):I-22-I-30.
24. Tintinalli JE, Cline D, Ma OJ, Handel D, Cydulka R, Thomas S, et al. *Tintinalli's Emergency Medicine Manual 7/E*: McGraw Hill Professional; 2012.
25. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 suppl 1):I-4-I-8.
26. Hansson P-O, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):769-74.
27. White RH, Zhou H, Gage B. Effect of age on the incidence of venous thromboembolism after major surgery. *J Thromb Haemost*. 2004;2(8):1327-33.
28. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117(1):19-25.
29. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003;107(23 suppl 1):I-17-I-21.
30. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1182-9.
31. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 suppl 1):I-9-I-16.
32. Riedel M. Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart*. 2001;85(2):229-40.
33. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med*. 2007;120(10):871-9.
34. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Current opinion in cardiology*. 2005;20(6):496-501.

35. Arseven O, Sevinç C, Alatafl F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi. 2009;10:1-46.
36. Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. Am J Cardiol. 2006;98(6):793-5.
37. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 2008;358(10):1037-52.
38. Carvalho A, Schiffman F. Hemostasis and thrombosis. Hematologic Pathophysiology Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 1998;161:244.
39. Anderson JA, Weitz JI. Hypercoagulable states. Clin Chest Med. 2010;31(4):659-73.
40. Oğuzülgen İK, Ekim NN, Habeşoğlu MA, Demirel K, Kitapçı M. Pulmoner tromboembolizm tanısında klinik ve radyonüklid inceleme parametrelerinin karşılaştırılması. Derneği TT. 2003;4:236-41.
41. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a Simple Clinical Model to Categorize Patients Probability of Pulmonary Embolism-Increasing the Models Utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost. 2000;83(3):416-20.
42. Kline J, Courtney D, Kabrhel C, Moore C, Smithline H, Plewa M, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. J Thromb Haemost. 2008;6(5):772-80.
43. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(6):2105-8.
44. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. Am J Med. 2003;115(3):203-8.
45. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med. 2002;162(7):747-56.
46. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. Clin Chem. 2003;49(11):1846-53.

47. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
48. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Bermingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2002;40(2):133-44.
49. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, De Gregorio M, Lobo J, Otero R, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(12):580-94.
50. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med*. 2006;119(12):1048-55.
51. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008;133(2):358-62.
52. McKie PM, Burnett JC, Jr. NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2437-9.
53. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczyński G, Szulc M, Kurzyna M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2003;22(4):649-53.
54. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107(20):2545-7.
55. Zubairi AB, Husain SJ, Irfan M, Fatima K, Zubairi MA, Islam M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2007;19(1):29-31.
56. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991;100(3):598-603.
57. Boey E, Teo SG, Poh KK. Electrocardiographic findings in pulmonary embolism. *Singapore Med J*. 2015;56(10):533-7.

58. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides S. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005;25(5):843-8.
59. Kirsten D. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism: Remember transthoracic ultrasonography. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(9):142-3; author reply 4.
60. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med*. 2003;24(1):13-28.
61. Hull Rd, Hirsh J, Carter Cj, Jay Rm, Dodd Pe, Ockelford Pa, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med*. 1983;98(6):891-9.
62. Al-Thani H, El-Menyar A, Asim M, Kiliyanni AS. Clinical Presentation, Management, and Outcomes of Deep Vein Thrombosis Based on Doppler Ultrasonography Examination. *Angiology*. 2016;67(6):587-95.
63. Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med*. 2016;3(3):117-25.
64. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *Jama*. 1990;263(20):2753.
65. Leblanc M, Leveillee F, Turcotte E. Prospective evaluation of the negative predictive value of V/Q SPECT using 99mTc-Technegas. *Nucl Med Commun*. 2007;28(8):667-72.
66. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109(18):2160-7.
67. Russo V, Piva T, Lovato L, Fattori R, Gavelli G. Multidetector CT: a new gold standard in the diagnosis of pulmonary embolism? State of the art and diagnostic algorithms. *Radiol Med*. 2004;109(1-2):49-61; quiz 2-3.
68. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2317-27.

69. 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(22):2537-41.
70. 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(6):744-9.
71. 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(8):1041-6.
72. Jiménez D, Kopečna D, Tapson V, Briese B, Schreiber D, Lobo JL, et al. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(6):718-26.
73. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism Findings From the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008;117(13):1711-6.
74. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383-9.
75. Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction: pro. *Arch Intern Med.* 2005;165(19):2197-9.
76. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3_suppl):401S-28S.
77. Konstantinides SV. Massive pulmonary embolism: what level of aggression? *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29(1):47-55.

78. Meneveau N, Séronde M-F, Blonde M-C, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006;129(4):1043-50.
79. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315.
80. Pulmoner Tromboembolizm Tani ve Tedavi Uzlası Raporu. *Derneği TT*. 2009;10:1-47.
81. Cossette B, Pelletier M-È, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):994-1002.
82. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005;106(9):3049-54.
83. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *Jama*. 2014;311(23):2414-21.
84. Jaff M, McMurtry M, Archer S, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber S, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(16):1788-830.
85. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy a contemporary approach. *Circulation*. 2002;105(12):1416-9.
86. Weinberg I, Kaufman J, Jaff MR. Inferior vena cava filters. *J Am Coll Cardiol* 2013;6(6):539-47.
87. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):831-7.

88. Kalkan AK, Ozturk D, Erturk M, Kalkan ME, Cakmak HA, Oner E, et al. The diagnostic value of serum copeptin levels in an acute pulmonary embolism. *Cardiol J*. 2016;23(1):42-50.
89. Ozturk N, Baygutaalp NK, Bayramoglu A, Polat H, Gul MA, Bakan E, et al. The Evaluation of Serum Copeptin Levels and Some Commonly Seen Thrombophilic Mutation Prevalence in Acute Pulmonary Embolism. *Biochem Genet*. 2016; 54(3):306-12.
90. Wyzgał A, Koć M, Pacho S, Bielecki M, Wawrzyniak R, Kostrubiec M, et al. Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2016;41(4):563-8.
91. Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, Kaeberich A, Wachter R, Hasenfuß G, et al. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1701-10.
92. 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(5):e0155973.
93. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Shetty A, Al Masalmeh O, et al. Prognostic value of biomarkers in acute non-massive pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Lung*. 2015;193(5):639-51.
94. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Diagnosis and prognosis of acute pulmonary embolism: focus on serum troponins. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008;8(3):339-49.
95. Tong C, Zhang Z. Evaluation Factors of Pulmonary Embolism Severity and Prognosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(3):273-84.
96. Ede H, Karaçavuş S, Göçmen AY, Yaylak B, Akkaya S, Açıköz B, et al. Serum copeptin level can be helpful biomarker in evaluation of myocardial perfusion scintigraphy results. *Cardiol J*. 2013; 23(1):71-7.
97. Tenderenda-Banasiuk E, Wasilewska A, Filonowicz R, Jakubowska U, Waszkiewicz-Stojda M. Serum copeptin levels in adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(3):423-9.