

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA**  
**ADROPİN DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİ**

**DR. MUSTAFA KÜRŞAT AYRANCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2017**



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA**  
**ADROPİN DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİ**

**DR. MUSTAFA KÜRŞAT AYRANCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. MEHMET GÜL**

**KONYA, 2017**

## TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim süresince yolumuzu aydınlatan ve desteğini esirgemeyen, ismi Türkiye ve dünyada acil tıbbın gelişmesinde örnek olan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Başar CANDER hocama teşekkür ederim.

Yine uzmanlık eğitimim boyunca eğitim ve tez aşamasında büyük emeği olan, değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Mehmet GÜL hocama teşekkür ederim.

Eğitimim süresince ilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Abdullah Sadık GİRİŐGİN, Doç. Dr. Sedat KOÇAK, Doç. Zerrin Defne DÜNDAR ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet ERGİN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı Doç. Dr. Fatma Hümeýra YERLİKAYA, biyolog Şükriye YABANCIÜN'e, asistanlık ve tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen beraber çalışmaktan kıvanç duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, acil tıp kliniğinin tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatımda bana her zaman destek veren babam Feyzi AYRANCI, annem Ayőe AYRANCI ve kardeşlerime, asistanlık sürecinin zorluklarını benimle beraber yaşayıp sürekli yanımda olan desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Dr. Nuriye AYRANCI'ya, evlatlarım Ayőe Gülfem, Mustafa Kerem ve Gülsemin'e sonsuz teşekkür ederim.

OCAK 2017

**Dr. Mustafa Kürşat AYRANCI**

## ÖZET

### Akut Pulmoner Emboli Hastalarında Adropin Düzeyinin Tanısal Değeri

Mustafa Kürşat AYRANCI, Uzmanlık Tezi, Konya, 2017

**Amaç:** Pulmoner emboli'ye (PE) sebep olan üç ana faktör hiperkoagülabilité, endotel hasarı ve staz'dır. Hastalığın gelişim sürecinde birçok proteinin dolaşımında anormal düzeyleri saptanılmaktadır. Bu çalışmada prospektif olarak acil serviste akut pulmoner emboli kesin tanısı almış hastalarda, endotel kaynaklı bir protein olan adropin'in pulmoner emboli'nin tanı ve prognozundaki olası etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmamıza Şubat 2016 – Ekim 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servis'ine başvuran, PE ön tanısı ile tetkik edilen ve Bilgisarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile PE kesin tanısı alan hastalar vaka grubu olarak, klinik semptomlar ve risk skorlamaları ile PE tanısı düşünülmeyen rastgele vaka grubu ile eşit sayıda seçilmiş hastalar ise kontrol grubu olarak dahil edildi. Tüm hastalardan acil servise ilk başvuru anında alınan kan örneklerinden arta kalan serumlardan adropin düzeyi çalışılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, komorbidite durumları, laboratuvar ve klinik bulguları kayıt edildi. Hastalar mortalite açısından yatış süresi boyunca takip edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 49'u PE grubu, 49'u kontrol grubu olmak üzere toplam 98 hasta dahil edildi. PE grubunda adropin ortalama düzeyleri (357,96±234,71), kontrol grubu ortalama adropin düzeyleri (130,90±51,44) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001) bir fark bulundu. Adropin'in PE için ayırıcı tanı özelliği olup olmadığı ROC analizi ile test edildi, cut-off değeri hesaplandı. Duyarlılık ve özgüllüğün toplamının maksimum olduğu değere karşılık gelen adropin değerinin 196,60 ng/mL bulundu.

**Sonuç:** Bu veriler sonucunda adropin akut PE hastalarının tanısında önemli bir biyokimyasal marker olarak yerini alabilir. Akut PE hastalarında mortalitenin, morbiditenin ve gereksiz sağlık harcamalarının azaltılması için adropin gibi Akut PE'de tanıya ışık tutacak, tedaviye hızlı erişim sağlayacak daha geniş kapsamlı biyomarker çalışmalarının desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Pulmoner Emboli, Adropin, Endotel Hasarı

## SUMMARY

### Diagnostic Value of Adropin Level in Acute Pulmonary Embolism

Mustafa Kürşat AYRANCI, Speciality Dissertation, Konya, 2017

**Purpose:** The three main causes of acute pulmonary embolism (PE) are hypercoagulability, endothelial injury and stasis. Normal levels of many proteins in the circulation are detected during the development process of the disease. In this study, we aimed to investigate, prospectively, the possible effects of adropin an endothelium derived protein on the diagnosis and prognosis of patients with diagnosed acute pulmonary embolism in emergency department.

**Material and Method:** Our study was performed between February 2016 and October 2016 at Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Emergency Service, patients who were prediagnosed with PE and diagnosed PE by computerized tomography pulmonary angiography were identified as the case group. Randomized patients were included equal number of case group without PE diagnosis with clinical symptoms and risk scorings. Adiponin levels were studied from the remaining serum from blood samples taken from all patients at the time of initial application to the emergency service. Demographic characteristics, comorbidities, laboratory and clinical findings of the patients were recorded. Patients were followed for the duration of hospitalization in terms of mortality.

**Findings:** 98 patients were enrolled, including 49 case groups for 49 control group to study. There was a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ) between the mean levels of adropine in the PE group ( $357.96 \pm 234.71$ ), the control group and the mean adropin levels ( $130,90 \pm 51,44$ ). Whether or not adropin is a differential diagnostic feature for PE was tested by ROC analysis and the cut-off value was calculated. The corresponding maximum adropin level was found to be 196.60 ng/ mL, which is the maximum of the sum of sensitivity and specificity.

**Results:** As a result of this study, adropin can be taken as an important biochemical marker in the diagnosis of acute PE patients. We think that in order to decrease the mortality, morbidity and unnecessary health expenditures in acute PE patients, broader biomarker studies should be supported to provide acute PE diagnosis such as adropin.

**Keywords:** Acute Pulmonary Embolism, Adropin, Endothelial Damage

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pulmoner Emboli Tanımı.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Mortalite.....	3
2.1.3. Patogenez.....	4
2.1.3.1. Normal Hemostaz ve Venöz Trombüs Oluşumu.....	4
2.1.3.2. Pulmoner Emboli'nin Fizyopatolojisi.....	4
2.1.4. Risk Faktörleri.....	5
2.1.5. Pulmoner Emboli'de Klinik.....	9
2.1.5.1. Klinik Belirtiler.....	9
2.1.5.2. Tanı Öncesinde Klinik Skorlama.....	10
2.1.6. Pulmoner Emboli Tanısı.....	11
2.1.6.1. Görüntüleme Yöntemleri.....	11
2.1.6.1.1. Akciğer Grafisi.....	11
2.1.6.1.2. Elektrokardiyografi.....	12
2.1.6.1.3. Ekokardiyografi.....	13
2.1.6.1.4. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografisi.....	14
2.1.6.1.5. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi.....	14
2.1.6.1.6. Pulmoner Anjiyografi.....	14
2.1.6.1.7. Akciğer Sintigrafisi.....	14
2.1.6.1.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	15
2.1.6.2. Pulmoner Emboli'de Laboratuvar.....	15
2.1.6.2.1. Arteriyel Kan Gazları.....	15
2.1.6.2.2. D-Dimer.....	16

2.1.6.2.3. Kardiyak Troponin T .....	16
2.1.6.2.4. Natriüretik Peptidler .....	16
2.1.6.3. Tanı Algoritmaları .....	17
2.1.7. Risk Değerlendirmesi ve Tanı Sonrasında Prognoz Belirlemede Klinik Skorlamalar .....	18
2.1.8. Tedavi.....	20
2.1.8.1. Destek Tedavisi .....	20
2.1.8.2. Medikal Tedavi Yaklaşımı.....	22
2.1.8.2.1. Antikoagülan Tedavi .....	24
2.1.8.2.2. Trombolitik Tedaviler .....	27
2.1.8.2.3. Girişimsel Radyolojik Teknikler .....	28
2.1.8.2.4. Cerrahi Tedavi.....	29
2.2. Adropin .....	29
2.3. Endotel .....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	32
3.1. Çalışmanın Şekli .....	32
3.2. Olgu Seçimi ve Değerlendirilmesi.....	32
3.3. Laboratuvar Analizi .....	33
3.4. İstatiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR .....	35
5. TARTIŞMA .....	58
6. SONUÇ.....	62
7. KAYNAKLAR.....	63

## TABLULAR

**Tablo 2.1 Venöz tromboembolizm risk faktörleri**

**Tablo 2.2 DVT ve ölümcül PE'ye neden olabilen cerrahi riskler**

**Tablo 2.3 PE'de semptom ve klinik bulgular**

**Tablo 2.4 Wells (Kanada) skorlaması**

**Tablo 2.5 Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması**

**Tablo 2.6 PE'li hastalarda akciğer grafisi bulguları (sıklık sırasına göre)**

**Tablo 2.7 PE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları**

**Tablo 2.8 PE'de EKO bulguları**

**Tablo 2.9 Orijinal ve başitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI ve sPESI)**

**Tablo 2.10 Akut PE'li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama**

**Tablo 2.11 PE tedavi önerileri ve kanıt düzeyleri**

**Tablo 2.12 Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması**

**Tablo 2.13 Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları**

**Tablo 2.14 Akut PE'de trombolitik ajanların farmakolojik özellikleri**

**Tablo 2.15 Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları**

**Tablo 4.1 Vaka ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş değişkenlerinin karşılaştırılması**

**Tablo 4.2 Vaka ve kontrol grubu ile komorbidite durumları arasındaki ilişki**

**Tablo 4.3 Vaka ve kontrol grubuna ait hastaların klinik özellikleri**

**Tablo 4.4 Vaka ve kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal değerleri**

**Tablo 4.5 Vaka ve kontrol grubu Klinik olasılık değerlendirmeleri arasındaki ilişki**

**Tablo 4.6 Well's ve Revised Geneva skoru ortalamaları**

**Tablo 4.7 Vaka grubu PESI-sPESI ve erken mortalite risk değerlendirmeleri**

**Tablo 4.8 Vaka ve kontrol grubu acil ve hastane sonlanımları arasındaki ilişki**

**Tablo 4.9 Vaka ve kontrol grubunun YBÜ ve hastanede kalış süreleri arasındaki ilişki**

**Tablo 4.10 Vaka grubunda EKO'da yüklenme bulguları ve MV ihtiyacı**

**Tablo 4.11 Vaka ve kontrol grubunda yaş grupları**

**Tablo 4.12 Yaş grupları ile vaka ve kontrol grubunun komorbidite ve skorlamalar arasındaki ilişkisi**

**Tablo 4.13 Erken mortalite risk durumuna göre yaş, laboratuvar ve klinik değerler, risk skorlamaları, YBÜ'de kalış ve hastanede kalış sürelerinin tanımlayıcı ölçüleri**

**Tablo 4.14 Vakalarda acil servis sonlanımına göre yaş, laboratuvar ve klinik değerlerinin tanımlayıcı ölçüleri**

**Tablo 4.15 Vakalarda hastane sonlanımına göre yaş, laboratuvar ve klinik değerlerinin tanımlayıcı ölçüleri**

**Tablo 4.16 Vaka ve kontrol grubunun tamamında cinsiyet, komorbidite durumları ve klinik skorlamalarına göre adropin ölçümlerinin karşılaştırmaları**

**Tablo 4.17 Vaka grubunda komorbiditelerine göre adropin değerleri**



## ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Şok ya da hipotansiyon varlığında PE tanı algoritması

Şekil 2.2 Şok ya da hipotansiyon yokluğunda PE tanı algoritması

Şekil 4.1 Vaka grubunun ve kontrol grubunun komorbidite oranı

Şekil 4.2 Vaka ve kontrol grubu ortalama adropin değerleri

Şekil 4.3 Vaka grubunda erken mortalite riski

Şekil 4.4 Vaka grubunun acil servis sonlanımı

Şekil 4.5 Kontrol grubunun acil servis sonlanımı

Şekil 4.6 Vaka grubunun hastane sonlanımı

Şekil 4.7 Kontrol grubunun hastane sonlanımı

Şekil 4.8 Hastaların tamamında acil sonlanımına göre adropin değerleri

Şekil 4.9 Hipertansiyon durumuna göre adropin değerleri

Şekil 4.10 SVO durumuna göre adropin değerleri

Şekil 4.11 PE varlığına göre adropin değerleri

Şekil 4.12 Well's skorlama gruplarına göre adropin ortalamaları

Şekil 4.13 Vaka/kontrol gruplarına ait adropin ROC eğrisi

## KISALTMALAR

- ANP:** Atriyal Natriüretik Peptid  
**APTZ:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı  
**AT:** Antitrombin  
**BNP:** Brain Natriüretik Peptid  
**BT:** Bilgisayarlı Tomografi  
**BTPA:** Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi  
**CNP:** C-Tipi Natriüretik Peptid  
**DKB:** Diyastolik Kan Basıncı  
**DM:** Diyabet Mellitus  
**DMAH:** Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin  
**DVT:** Derin Ven Trombozu  
**EKO:** Ekokardiyografi  
**eNOS:** Endotelial Nitrik Oksit Sentezi  
**HRT:** Hormon Replasman Tedavisi  
**HT:** Hipertansiyon  
**INR:** Uluslar Arası Normalize Edilmiş Oran  
**IU:** İnternasyonal Ünite  
**i.v.:** İntrevenöz  
**KAH:** Koroner Arter Hastalığı  
**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
**KVA:** K Vitamin Antagonisti  
**KY:** Kalp Yetmezliği  
**Mİ:** Miyokard İnfarktüsü  
**MV:** Mekanik Ventilasyon  
**NT-proBNP:** N-Terminal Pro-Brain Natriüretik Peptid  
**OKS:** Oral Kontraseptif  
**PAB:** Pulmoner Arter Basıncı  
**PaCO<sub>2</sub>:** Parsiyel Karbondioksit Basıncı  
**PaO<sub>2</sub>:** Parsiyel Oksijen Basıncı  
**PEEP:** Ekspirasyon Sonu Pozitif Basınç  
**PESI:** Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi

**PZ:** Pıhtılaşma Zamanı

**s.c.:** Subkutan

**SKB:** Sistolik Kan Basıncı

**sPESI:** Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi

**SVO:** Serebro Vasküler Olay

**UFH:** Unfraksiyone Heparin (Standart Heparin)

**USG:** Ultrasonografi

**VTE:** Venöz Tromboemboli

**YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner Emboli (PE) acil servise başvurularda sık karşılaşılan bir kardiyovasküler acil durumdur. Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşlü sağ kalp yetmezliğine yol açabilir. Tanıdan sonraki ilk üç aylık süreçte ortalama %10-15 ölümlü sonuçlanan kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır.

PE tanısal yöntemlerdeki gelişmelere rağmen; özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için tanı ve tedavideki gecikmelerden ötürü morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Günümüzde birçok tanı yöntemi bulunmasına rağmen PE halen klinisyen için önemli bir tanı problemi teşkil etmektedir. Tanı konduktan sonraki süreçte farklı tedavi modaliteleri ve prognoz tayininde, mortaliteyi öngördürmede kullanılan testler oldukça yetersizdir. Erken tanı ve tedavi uygulamaları ile hastalığın mortalite oranı %30'dan %2-10'a kadar indirilebilmektedir. Erken tanı için bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ve ekokardiyografi (EKO) ulaşılması kolay olmayan tanı gereçleridir. PE tanısını hızlı bir şekilde koymak için günümüzde çok çeşitli markerlarla çalışmalar yapılmıştır. Örneğin D-dimer, Pentraxin, brain natriüretik peptid (BNP) gibi markerlar kullanılmış ama çoğu marker birçok hastalıkla ilişkili olduğu için sensitivite ve spesifitesi yeterli değildir. Bu yüzden yeni biyomarker arayışları devam etmektedir.

PE'ye sebep olan üç ana faktör Virshov tarafından 1856 yılında gösterilmiştir. Bunlar: hiperkoagülabilité, endotel hasarı ve staz'dır.

Adropin; Kumar ve arkadaşları tarafından tanımlanan, karaciğer ve beyin dokusunda gösterilen, enerji homeostazisi ile ilişkili enho geni tarafından kodlanan, 76 aminoasit içeren ve molekül ağırlığı 4499.9 dalton olan proteindir. Vasküler homeostazisin sağlanmasında endotel önemli bir role sahiptir. Adropin'in endotel fonksiyonunun düzenlenmesi ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bozulmuş bir endotel sonucu gelişen aterotromboz zemininde inflamatuvar, metabolik, infeksiyöz hastalıkların gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur. Yapılan çalışmalarda miyokard enfarktüsü (Mİ), serebral enfarktüs gibi endotel hasarının olduğu vakalarda adropin düzeyi düşük tespit edilmiş. Adropin'in endotel disfonksiyonu belirteci olabileceği ileri sürülmüştür.

Bizim çalışmamızın temel amacı, Akut PE kesin tanısı almış hastalarda Adropin değerlerini, demografik ve komorbidite özellikleri benzer kontrol grubu ile karşılaştırarak, aralarında anlamlı değişiklik olup olmadığını tespit etmek ve bu biyomarkerın PE erken tanısı ile ilişkisini araştırmaktır. PE'ye yüksek spesifik bir marker bulunması ile tanısı daha kolay ve sık konacak, tedaviye hızlı erişim sağlanacak, tanı ve tedavi sırasındaki maliyetler azalacak, mortalite ve morbidite oranlarına da etkili bir katkı sağlanacaktır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Pulmoner Emboli Tanımı**

PE, Laennec tarafından 1819 yılında “pulmoner apopleksi” olarak tanımlanmış ve ilk vaka bildirimini Helie tarafından 1837 yılında sunulmuştur. 1846’da Von Virchow venöz trombozis ile PE ilişkisini ortaya koymuş ve “emboli” terimini kullanmıştır. 1872 yılında Conheim emboli ve enfarktüsü tanımlamıştır (1).

PE, pulmoner arter ve/veya dallarının genellikle derin bacak venlerinden kaynaklanan trombüle tıkanmasının neden olduğu klinik hadisedir. PE ve derin ven trombozu (DVT), venöz tromboemboli (VTE) ile ilgili iki klinik tablodur ve zemin hazırlayan etkenler ortaktır. Predispozan faktörlerin aynı olması nedeniyle klinik tanımlamada bu iki olayı ifade eden VTE terimi de kullanılmaktadır (2).

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

VTE yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır. Buna karşılık, klinik olarak sessiz olan ya da tanı konulamadan kaybedilen olgular dikkate alındığında yıllık insidansın bundan daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. VTE riski, yaş ilerledikçe artar ve 80 yaşından sonra, 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir (3).

PE’nin klinik semptom ve bulguları nonspesifik olduğu için gerçek insidansının günümüzde tam olarak tespit edilmesi güçtür. VTE’nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğuna dair bulgular mevcuttur (4, 5). VTE olgularının ailelerinde de VTE insidansı yüksektir ve kardeşlerde risk yaklaşık 3 kat fazladır (6, 7).

#### **2.1.2. Mortalite**

DVT geçiren hastaların yaklaşık %10’unda sonraki dönemlerde PE gelişmekte ve bu hastaların da yaklaşık % 10’u kaybedilmektedir. PE, tüm hastane ölümlerinin %5-15’inden sorumludur. PE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3’ünde doğru tanı konulamamaktadır. PE geçiren ve tanı konulamamış hastalarda mortalite oranı %25-30’lara kadar çıkmaktadır. Tedavi edilenlerde ise mortalite %2-8’e düşer. Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğrusal olarak ilişkilidir (8).

### **2.1.3. Patogenez**

#### **2.1.3.1. Normal Hemostaz ve Venöz Trombüs Oluşumu**

Normal kan akışı; koagülan, antikoagülan ve fibrinolitik sistemler arasındaki dengenin korunmasıyla sağlanmaktadır (9). Bu hemostatik denge hem kanamayı hem de uygun olmayan pıhtı oluşumunu önlemektedir. Bu iki süreç arasında gelişen uyumsuzluk trombüs gelişimine neden olmaktadır (10).

Damar zedelendiğinde meydana gelen hemostaz; damar spazmı, trombosit tıkaç, kanın koagülasyonu ile pıhtı oluşumu ve fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damarın tıkanmasıdır. Ayrıca endotel örtüsünün kalkması ile trombositler, trombojenik olan endotel altı ekstrasellüler matriks ile karşılaşır, damar duvarına yapışarak aktive olur ve fibrin tıkaç oluşumunu uyarır (trombosit tıkaçı, primer tıkaç) (11). Primer tıkaç gevşektir ve sekonder tıkaç oluşmadığı sürece yerinden sökülebilir. Pıhtı oluştuktan sonra, plazminojen plazmine çevrilir ve pıhtı ortadan kaldırılır (12).

#### **2.1.3.2. Pulmoner Emboli'nin Fizyopatolojisi**

1856'da Virchow damar içi pıhtılaşmaya yol açan 3 faktör tanımlamıştır. Virchow triadı da denilen bu faktörler:

1. Staz
2. Hiperkoagülabilité
3. Damar endotel hasarı

Staz, hiperkoagülabilité ile birlikte venöz trombüs oluşumunda damar endotel hasarından daha önemli rol oynamaktadır (12). Staz ve türbülans normal akımı bozarak trombositlerin endotelle temasına sebep olmaktadır. Endotelyal hücrelerin aktive olması, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu veya antikoagülan mekanizmasının inhibisyonu ile trombüs oluşumuna neden olur (12, 13).

Akut PE hem dolaşımı hem gaz alışverişini bozan bir durumdur. Ciddi PE'de artmış preloada sekonder gelişen sağ ventrikül yüklenmesinin bu durumdaki hastaların ölümünden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bir alanı besleyen arterlerin %30-50 civarında kısmi tıkanığında pulmoner arter basıncında (PAB) artma görülmeye başlar. PE'nin sebep olduğu vazokonstriksiyon ve salgılanan tromboksan A2 ve serotonin de pulmoner vasküler direncin

artmasında katkıda bulunurlar. Neticede sağ ventrikülde dilatasyon gelişir. Artmış sağ ventrikül hacmi ve basıncı, duvar tansiyon ve gerilimini artırır. Sağ ventrikül kontraksiyon süresi uzar. Sistemik vazokonstriksiyonla beraber tüm kompensatuvar mekanizmalar vasküler basıncın artmasını sağlar ve bir süre bu mekanizmalar sayesinde kan basıncı normal olarak sağlanır. Ancak PAB>40mmHg olduğunda artık ince duvarlı sağ ventrikül pompa fonksiyonu yetersiz hale gelmeye başlar. Sol ventrikülün diyastolik dolumu da azalmıştır ve bu da kardiyak outputun azalmasına ve sistolik kan basıncı (SKB) azalmasına ve hemodinamik unstabiliteye neden olur (14).

Solunum yetmezliği de PE'deki hemodinamiyi bozan diğer kaskadı oluşturur. Tıkalı damarlar üzerinden azalmış kan akımı ve tıkalı olmayan kapiller yataktaki artmış kan akımı sonrasında ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu gelişir ki bunun sonucunda hipoksemi görülür (15).

Önceden var olan kardiyovasküler hastalık, kompensatuvar mekanizmanın etkinliği üzerinde rol oynayarak, prognozu etkileyebilir.

Vasküler obstrüksiyon ve direnç artışı, PE'nin fizyopatolojisini tek başına açıklamakta yetersiz kalmaktadır. PE süresince gelişen nörohumoral yanıt hastalığın derecesinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Hipoksi ve iskemi, nötrofil aktivasyonu, serbest oksijen radikallerinin salınımı, artan PAB dahil, endotel üzerinde yıkıcı etkilere sahiptir (16).

#### **2.1.4. Risk Faktörleri**

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; “1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagulabilite, 3- Staz” olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75'inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel veya kalıtsal faktörler saptanır. Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir (3). Genetik ve kazanılmış faktörler Tablo 2.1'de gösterilmiştir (17).

PE olgularının %75'inden fazlası, bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişir (18, 19). Sık gözlenmeyen diğer kaynaklar, özellikle kadınlarda pelvik venler, aksiller venler, subklavian venler, sağ kalp kapak ve boşluklarıdır (20).

**Tablo 2.1 Venöz tromboembolizm risk faktörleri**

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

**Cerrahi:** Major cerrahi girişim trombozis için başlıca risk faktörüdür. İmmobilizasyon, lokal doku travması ve damar hasarı sonucu salınan doku faktörleri, PE gelişiminden sorumludur. Son 45-90 gün içerisinde yapılan cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat arttırmaktadır (21). Cerrahi girişimlerde DVT ve ölüme yol açan PE riskleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir (22).

**Tablo 2.2 DVT ve ölümcül PE'ye neden olabilen cerrahi riskler**

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

**Travma:** Majör travmalar, özellikle alt ekstremitte ve pelvis travması, DVT riskini arttırmaktadır. Ayrıca bu hastaların immobilizasyonu, DVT riskinde artışa katkıda bulunur.

**İleri yaş:** DVT ve PE'nin insidansları yaşla birlikte artmaktadır. Fakat bu artış komorbid durumlar ile yaş arasındaki ilişkiye bağlı olabilir.

VTE riski 45 yaş sonrasında anlamlı şekilde artmaktadır (5, 23). Elli yaş altı ile karşılaştırıldığında 80 yaş üzerinde olan hastalarda gözlenen oranlar 10 kat daha yüksek bulunmuştur (24).

**İmmobilite:** Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini arttırdığının iyi bilinmesine rağmen, dahili hastalıklarda risk çoğunlukla ihmal edilebilmektedir (25). Paralizi, travma, yatak istirahati ve uzamış uçak yolculuğu da VTE riskini arttıran diğer immobilizasyon nedenlerindedir (26).

**Hormon replasman tedavisi (HRT) ve Oral kontraseptif (OKS) ilaç kullanımı:** OKS ilaç kullanımı ve HRT, VTE riskini ortalama 3 kat artırmaktadır. OKS'ler, koagülasyon faktörlerinin düzeyini arttırarak ve AT III ve protein S gibi antikoagülan faktörlerin düzeylerini azaltarak, PE'ye neden olurlar (27).

**Malignite:** Sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında kanserli hastalarda semptomatik VTE gelişme riski 7 kat daha yüksektir (26). Bilinen bir risk faktörünün olmadığı durumlarda, karşılaşılan DVT, altta yatan malign hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir (28).

**Geçirilmiş PE ve DVT:** VTE öyküsü bulunan ve hastanede yatan hastalar, rekürrens açısından önemli bir risk oluşturur. VTE öyküsü olan ve cerrahi uygulanan hastalarda

profilaksi yapılmadığı takdirde bu hastaların % 50'sinden fazlasında postoperatif dönemde DVT gelişmektedir (29). İlk DVT'den sonraki 5 yıl içinde DVT'nin tekrarlama oranı % 21,5'tir (30). Rekürrens görülen hastalarda mortalite oranı %45 bulunmuştur (31).

**Gebelik:** Hamile olan kadınlarda VTE riski, benzer yaşta hamile olmayan bayanlardan 5 kat daha fazladır (32).

**Obezite:** Obezite ile PE arasındaki risk, vücut kitle indeksi ile ilişkilidir. PE'de rölatif risk vücut kitle indeksi (VKİ) 25–28,9 kg/m<sup>2</sup> olanlar için 1,7 iken, 29 ya da üstünde olanlar için 3,2 kat artmıştır (33).

**Sigara:** PE 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 (5).

**Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA):** KOAH'ın alevlenme sürecinde, VTE riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (34).

**Kalp yetmezliği:** Kalp yetmezliği hastalarında konjesyonun olması ve ritm bozukluklarının bulunması, PE riskini daha da artırır. Kalp yetmezliğinde azalmış kardiyopulmoner rezerv nedeniyle PE'den ölüm riski de artmaktadır (35).

**Miyokard İnfarktüsü:** İleri yaş, yatak istirahati ve kalp yetmezliğine (KY) bağlı venöz staz gibi birçok risk faktörü, yaygın olarak Mİ ile ilişkilidir. Ancak Mİ'nin tek başına VTE için risk faktörü olduğu net olarak tespit edilmiş değildir.

**Santral venöz katater:** Jugüler, subklavian ve femoral venöz kateterler, venlerde hem hasara yol açmakta, hem de trombüs oluşumu için odak oluşturmaktadır.

## 2.1.5. Pulmoner Emboli'de Klinik

### 2.1.5.1. Klinik Belirtiler

PE'de klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, enfarktüs gelişip gelişmediğine, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezerv durumuna göre değişebilir. Klinik bulgular ve belirtiler; nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve bacak şişliği ve ağrısıdır. Nefes darlığı ve takipnenin yokluğu PE tanısını dışlamada yararlıdır (36). Periferik embolide hafif, santral embolide daha belirgin dispne görülebilir. Altta yatan KY veya pulmoner hastalık varlığında dispne tek ve en belirgin semptom olabilir.

Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, inspiryum sonu raller, P2 sesinde şiddetlenme, ateş, konfüzyon, wheezing, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şok şeklinde olabilir (37).

PE'de direkt tanı koydurabilecek spesifik semptom ve bulgular yoktur. Bazen hastalar tamamen asemptomatik olabilirler ve tanının tesadüfen veya postmortem otopside bulunduğu vakalar bildirilmiştir. PE'de sık görülen semptom ve bulgular Tablo 2.3'de gösterilmiştir (37).

**Tablo 2.3 PE'de semptom ve klinik bulgular**

<b>Semptomlar</b>	<b>Bulgular</b>
Açıklanamayan dispne (%73)	Takipne (>20/dk) (%54)
Batıcı veya atipik göğüs ağrısı (%44)	DVT bulguları (%47)
Öksürük (%34)	Taşikardi (>100/dk) (%24)
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	Ateş
Senkop/presenkop	Üçüncü veya 4. kalp sesi
Anksiyete	Pulmoner 2. seste şiddetlenme
Bacakta şişme, kızarıklık, ağrı	Triküspit yetersizliği üfürümü

PE'nin klinik sınıflaması hastaların 30 günlük mortalite tahminine bağlı olarak geliştirilmiş olup, kabaca yüksek riskli PE ve yüksek riskli olmayan PE olarak 2 gruba sınıflandırılır. Masif, submasif tanımları ESC 2008 kılavuzundan beri kaldırıldı. Buna göre;

**Yüksek Riskli PE:** Şok veya hipotansiyonun olduğu PE'dir. Hipotansiyondan kasıt SKB 40 mmHg daha düşük tansiyonla seyretmesidir. Tabii bu tansiyon düşüklüğünün sebebi hipovolemi, yeni bir aritmi veya sepsis olmamalıdır, yoksa hipotansiyonu sadece PE'ye bağlamak doğru olmayabilir.

**Yüksek Riskli Olmayan PE:** Şok veya hipotansiyonun olmadığı PE'dir (38).

### 2.1.5.2. Tanı Öncesinde Klinik Skoring

PE şüphesi ile gelen hastalarda klinik olasılık değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır. Birçok farklı klinik olasılık skoring sistemleri mevcuttur. En çok Well's ve Modifiye Geneva skorları kullanılmaktadır. Hem Well's hem Modifiye Geneva'nın 3 olasılıklı (düşük, orta ve yüksek olasılık) versiyonları olduğu gibi iki olasılıklı değerlendirme seçeneği de vardır (muhtemel PE veya muhtemelen PE değil). Hangi skoring uygulanırsa uygulansın düşük olasılıklı gruptaki hastaların %10'unda, orta olasılıklı hastaların %30'unda ve yüksek olasılıklı gruptaki hastaların %65'inde PE tespit edilmektedir.

Well's ve Modifiye Geneva klinik skoringleri Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'de verilmiştir (39, 40).

**Tablo 2.4 Wells (Kanada) skoringi**

<b>Bulgu</b>	<b>Puan</b>
DVT semptom ve bulguları varlığı	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3
Taşikardi (>100/dk)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT veya PE öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Kanser varlığı	1
<b>Klinik olasılık</b>	<b>Puan</b>
Düşük	0-1
Orta	2-6
Yüksek	≥7
PE klinik olasılığı zayıf	0-4
PE klinik olasılığı kuvvetli	≥5

**Tablo 2.5 Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması**

<b>Bulgu</b>	<b>Puan</b>
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PE öyküsü	3
Bir ay içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4
<b>Klinik olasılık</b>	<b>Puan</b>
Düşük	0-3
Orta	4-10
Yüksek	≥11
PE klinik olasılığı zayıf	0-5
PE klinik olasılığı kuvvetli	≥6

### 2.1.6. Pulmoner Emboli Tanısı

PE tanısı için öncelikle şüphe gerekir. Hiç bir bulgu tek başına tanıyı dışlamaya yetmediğinden klinik değerlendirme, D-dimer ve hangi ileri tetkiğin seçileceği konusu oldukça önemlidir. Aksi halde PE vakalarının atlanması olasıdır. Ancak kesin tanı için ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır (17, 41).

#### 2.1.6.1. Görüntüleme Yöntemleri

##### 2.1.6.1.1. Akciğer Grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PE'li hastaların yaklaşık %20-40'ında akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafisinin normal olması PE olasılığını dışlamaz. PE'de görülebilecek akciğer grafi bulguları Tablo 2.6'da sunulmuştur. Bu bulgular PE'ye özgün değildir (42, 43).

**Tablo 2.6 PE’li hastalarda akciğer grafisi bulguları (sıklık sırasına göre)**

Çizgisel (subsegmental) atelektazi veya parankimal anormallikler	%69
Plevral sıvı	%47
Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)	%34
Diyafragma yükselmesi	%28
Azalmış pulmoner damarlanma	%21
Santral pulmoner damarlarda genişleme (Fleischner bulgusu)	%15
Kalp boyutlarında büyüme	%12
Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermarck işareti)	%7
Pulmoner ödem	%4
Pulmoner arter (sağ desenden) genişlemesi (Palla işareti)	%2

#### **2.1.6.1.2. Elektrokardiyografi**

Pulmoner tromboembolizm olgularında saptanabilecek EKG bulguları Tablo 2.7’de yer almaktadır (44). Bu bulgular PE için özgü değildir; daha çok Mİ, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların tanınmasında önem taşırlar (45). Elektrokardiyografideki temel değişiklikler sağ ventrikül basınç yükü ile ilişkilidir. Hastaların %30’unda EKG bulguları normal olabilir (46).

**Tablo 2.7 PE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Sinüs taşikardisi</li><li>• Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3)</li><li>• DIII ve aVF’de Q dalgası</li><li>• V1’de QR</li><li>• Sağ aks sapması</li><li>• Sağ ventrikül yüklenme bulguları:<ul style="list-style-type: none"><li>✓ V1-V3 ya da V4’e kadar T dalgasında negatifleşme,</li><li>✓ V5’de S dalgası,</li><li>✓ Sağ dal bloğu,</li><li>✓ V4-6’da ST çökmesi,</li><li>✓ V1, aVR ve DIII’de ST yükselmesi</li></ul></li></ul>
---

### 2.1.6.1.3. Ekokardiyografi

Akut PE'li hastalarda prognozun belirlenmesi ve tedavinin seçiminde sağ ventrikül disfonksiyonu son derece önemli bir göstergedir. Sağ ventrikül dilatasyonuna ek olarak triküspit yetmezliği, serbest duvarda hipokinezi varlığı ve sağ kalpte trombus varlığı, bulguların PE lehine olduğu anlamına gelir ve EKO'nun tanısallık doğruluğunu artırır (47). Hastaların %50 kadarında sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları vardır ve bu mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Stabil olmayan klinik durumu ile sağ ventrikül işlev bozukluğu bulgularının saptandığı hastalarda yatak başı tedaviler ile yetinilecek ise, PE'ye yönelik tedavi kararının çok hızlı alınmasını sağlar. EKO, şok tablosu ile acil servise gelen ve PE'den kuşkulanan BT çekilemeyen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır (38).

EKO'da diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının,  $\geq 0,9$  olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Transözefageal EKO, sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombuslar ve tıkanmaları transtorasik EKO'ye göre çok daha iyi gösterir (48). EKO'nin duyarlılığı, yapan kişinin bu konuda tecrübeli olmaması durumunda ve eşlik eden kardiyopulmoner hastalıklar varlığında azalmaktadır. Tablo 2.8'de PE'de görülebilecek EKO bulguları yer almaktadır (49).

**Tablo 2.8 PE'de EKO bulguları**

Pulmoner arteriyel hipertansiyon
Sağ ventrikül disfonksiyonu
Patent foramen ovale yoluyla sağdan sola şant
Sağ boşluklarda ve pulmoner arterde trombus görülmesi
Vena kava inferiorunda genişleme ve inspiryumda kollaps kaybı
Triküspit yetmezliği akım hızının artması
Orta veya ciddi derecede triküspit yetmezliği
Pulmoner arterde dilatasyon
İnterventriküler septumda düzleşme ve paradokssal hareket
Sağ ventrikülde serbest duvar hareket bozukluğu (Mc Connel bulgusu)
Sol ventrikül diyastolik doluş azalması

#### **2.1.6.1.4. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografisi**

Ucuz ve noninvazif tanı yöntemidir. Alt ekstremitte venlerinde trombus varlığını tesbit edebilmek için venöz kompresyon ultrasonografisi (USG), iki yönlü doppler USG ve renkli doppler USG kullanılabilir. PE şüpheli hastada kompresyon USG ile DVT'nin tesbit edilmesi, daha ileri tetkik yapılmaksızın antikoagülan tedavi başlamak için yeterlidir. Septomatik DVT'li hastalarda duyarlılığı %89-96; özgüllüğü ise %94-99' dur. Asemptomatik ve şüpheli DVT'si olanlarda sensitivite azalmakta, ancak spesifisite yüksek kalmaktadır. Hemodinamik olarak anstabil kritik hastalar ve gebeler de dahil, bir çok hasta popülasyonunda, USG şüpheli akut PE hastalarında ilk görüntüleme çalışması önerilmektedir, ancak akut PE hastalarının %50'sinden fazlasının negatif USG sonuçlarına haiz olduğu ve kesinlikle akut PE'nin dışlanmasında tek görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (50).

#### **2.1.6.1.5. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi**

PE'de en tercih edilen yöntemdir. BT'nin sensitivitesi %83 spesifitesi %96'dır. PE düşünülmeyen hastalarda toraks görüntüleme esnasında insidental olarak %1-2 oranında PE yakalanmaktadır (51). Ancak üst ve alt lobların periferik alanlarının incelenmesi yetersiz olabilir ve intersegmental lenf nodlarının varlığı yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir (52).

#### **2.1.6.1.6. Pulmoner Anjiyografi**

Pulmoner anjiyografi akut PE tanısında geleneksel olarak altın standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olmasına rağmen invazif ve pahalı bir tetkik olmasının yanında yüksek morbidite (%3.5-6) ve mortalite (%0.2-0.5) oranlarına sahip olması negatif özellikleridir (52). Tanısal pulmoner anjiyografi kullanımı, BTPA başta olmak üzere daha az invazif metodların bulunmasından sonra, hızla azalmış, BTPA veya VQ sintigrafisinden tanısal sonuç elde edilemediği zamanlar veya kateter bazlı tedavi seçeneklerinin uygulanacağı vakalar için saklanmıştır (52, 53).

#### **2.1.6.1.7. Akciğer Sintigrafisi**

PE'nin karakteristik bulgusu ventilasyonu normal perfüzyonu bozulmuş parankim alanı görülmesidir. Değerlendirme göğüs grafisi ile birlikte yapılır. PE tanısında pulmoner anjiyografi ile birlikte karşılaştırmalı yapılan çalışmalar sonucunda normal, PE açısından düşük, orta ve yüksek olasılık sınıflamaları oluşturulmuştur. Perfüzyon sintigrafisi PE tanısında duyarlı ancak özgül olmayan bir tekniktir. BT'ye alternatif düşünülebilir. BT'den

anlamli derecede daha az radyasyon maruziyeti söz konusudur. Özellikle gençlerde, gebelerde, kontrast allerjisi olanlarda, renal yetmezligi olanlarda, myeloma ve paraproteinemide BT'ye tercih edilebilir (54, 55). V/P sintigrafisi yüksek olasilikli olan hastaların % 88'inde, orta olasilikli olanların % 33'ünde, düşük olasilikli olanların % 16'sında ve normale yakın olanların ise % 9'unda anjiyografik olarak PE tanısı konmuştur.

#### **2.1.6.1.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Şüpheli akut PE tanısında çok az rol oynamaktadır, radyasyona maruz kalma gibi kötü bir etkisi olmamasına rağmen hasta hareketleri ile ve kontrast verilme zamanlamasındaki aksaklıklara bağlı görüntü kalitesindeki bozulma nedeniyle kullanılabilirliği sınırlıdır. Teknik olarak uygun yapılmış çalışma sonuçlarına göre duyarlılığı % 78, özgüllüğü % 99 olarak bulunmuştur (56). MR'nin DVT tanısında en az doppler USG kadar yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. MR, pelvik venleri de içerecek şekilde, bütün venöz sistemi koronal kesitte görme olanağı sunar (57). Son yıllarda MRG görüntülemeindeki geliştirilen yeni sekanslar ile kontrast madde verilerek yapılan tetkiklerde son derece kaliteli görüntüler sağlanmaktadır. Santral, lobar ve segmental embolileri büyük bir oranda göstermektedir. Fakat subsegment embolileri göstermede yetersiz kalabilmektedir (58).

#### **2.1.6.2. Pulmoner Emboli'de Laboratuvar**

##### **2.1.6.2.1. Arteriyel Kan Gazları**

Alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinin ölçülmesi ve hipoksemi için arteriyel kan gazı PE'nin araştırılmasında temel araçtır. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Hastaların %20'sinde AKG ve gradiyent normal olabilir. Kanıtlanmış PE'lerin %32'sinde hipoksi ( $PaO_2 < 80$  mmHg) bulunmamaktadır.  $PaCO_2$ 'nin artması veya azalması yeterli bir tanı aracı değildir. Respiratuvar alkaloz yönünde bir eğilim vardır, buna da muhtemelen kompanzatuvar hiperventilasyon neden olmaktadır. Solunumsal alkalozun akciğer ödemi, pnömoni, gebelik ve sepsis gibi birçok durumda oluşabileceği unutulmamalıdır. Arter kan gazlarının normal bulunması PE tanısını dışlatmaz (59). Bu nedenle PE tanısında değeri kısıtlıdır. Arter kan gazlarından ayrıca PE'nin şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabı izlemede yararlanılabilir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (60).

#### **2.1.6.2.2. D-dimer**

Çapraz bağılı fibrinlerin yıkım ürünüdür ve etraflıca araştırılmıştır. D-dimer, serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif ölçümlerin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre daha yüksektir (61, 62).

D-dimerin pozitif prediktif değeri düşüktür. Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PE'yi dışlayamaz. D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PE'nin dışlanmasında kullanılır (63)

#### **2.1.6.2.3. Kardiyak Troponin T**

Kalp kaslarına spesifik bir enzimdir. Masif PE'ye bağlı akut sağ KY sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sağ ventrikül kaslarında mikroenfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar (17). Artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunun bir göstergesidir (64, 65). Kardiyak troponin T'nin artmış olması erken mortalite ve komplikasyonlar ile bağlantılı bulunmuştur (66, 67).

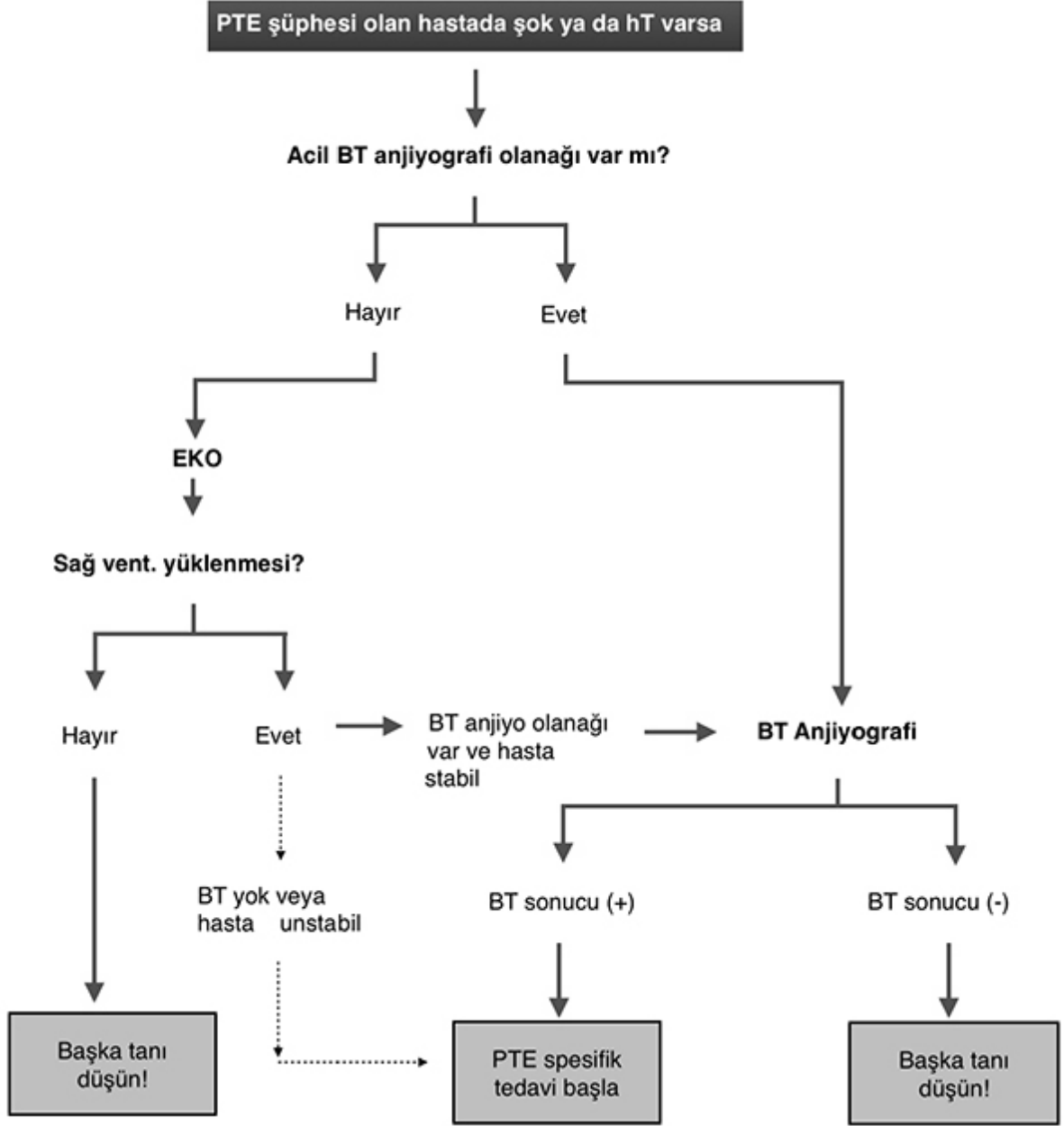
#### **2.1.6.2.4. Natriüretik Peptidler**

Kardiyak hastalıklarda dolaşıma salınan nörohormonlardan atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP) ve C-tipi natriüretik peptid (CNP) farklı genler tarafından kodlanmaktadır. Bunlardan ANP ve BNP, dolaşıma salınan kardiyak hormonlar olarak bilinmektedir. CNP, daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotel yapısında bulunmaktadır (68, 69).

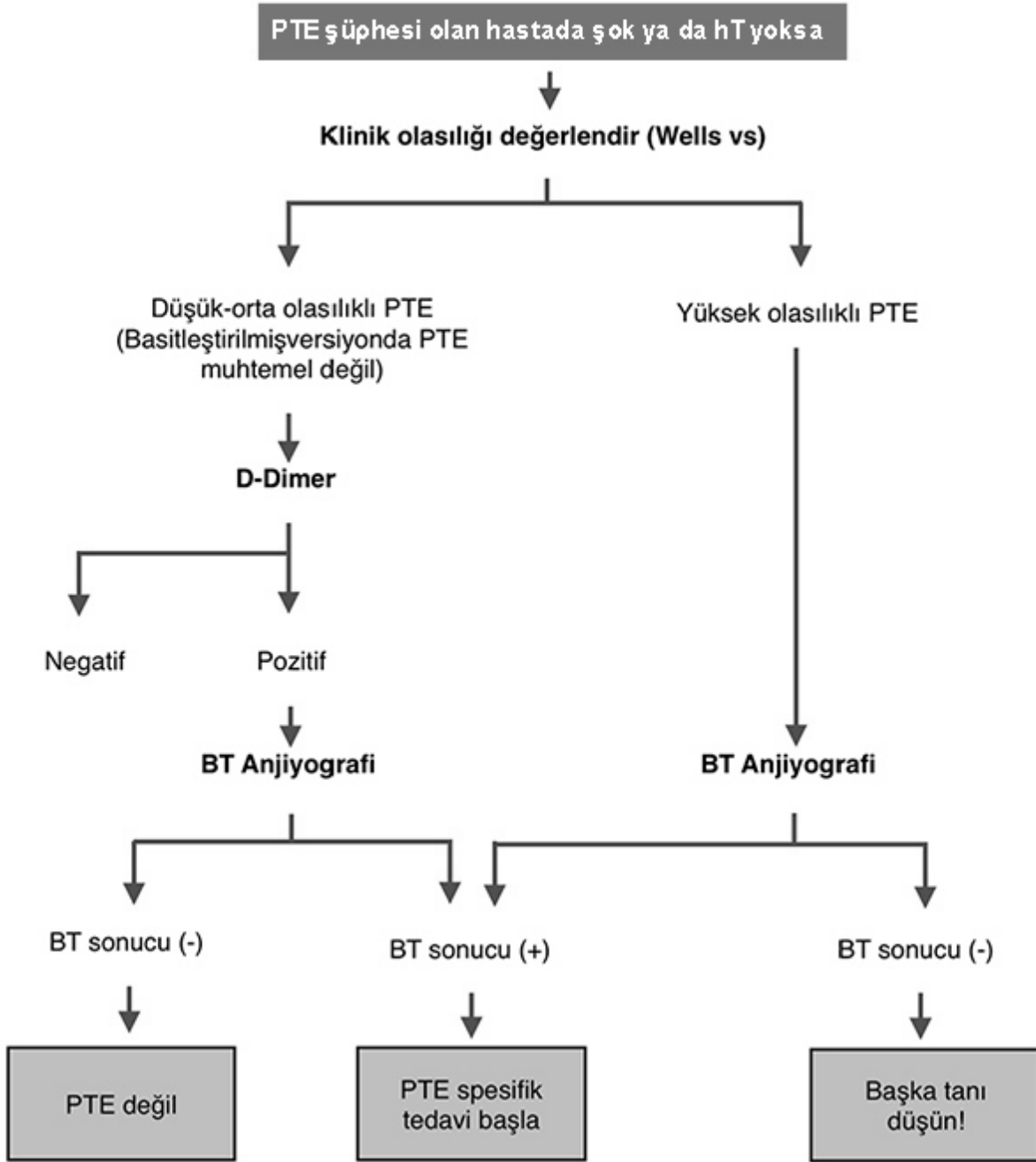
BNP ve N-terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP), ventrikül kaslarındaki hücrelerden yüksek ventrikül dolma basıncı olduğunda salınırlar. Dolayısıyla sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardial hipoksemi olduğunda, seruma salgılanan BNP miktarı artabilir (70, 71). BNP yüksekliğinin, sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (72,73). Ancak bu belirteçlerin KOAH alevlenmesi, sepsis, akut böbrek yetmezliği, travma, rabdomiyoliz ve KY gibi durumlarda da yükseldiği unutulmamalıdır (74).

### 2.1.6.3. Tanı Algoritmaları

Şok ya da hipotansiyonun eşlik ettiği ve etmediği PE şüphesi olan hastalarda kullanılan tanı algoritmaları Şekil 2.1 ve Şekil 2.2’de sunulmuştur (75).



Şekil 2.1 Şok ya da hipotansiyon varlığında PE tanı algoritması



**Şekil 2.2 Şok ya da hipotansiyon yokluğunda PE tanı algoritması**

### 2.1.7. Risk Değerlendirmesi ve Tanı Sonrasında Prognoz Belirlemede Klinik Skorlamalar

PE tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada klinik olarak ağırlaştırıcı faktörler belirlenmiştir. PE şiddet indeksi (PESI) 11 klinik değişken kullanılarak hesaplanmakta ve 30 günlük mortalite için düşükten yükseğe 5 risk sınıfına ayrılmaktadır (76). Yapılan çalışmalarda PESI'nın, düşük mortalite riskini belirlemede güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir. PESI'nın avantajı; kullanımının kolay olmasıdır. Dezavantajı ise son yıllarda

sıkça kullanılan prognostik faktörlerin (biyobelirteç ve görüntüleme yöntemleri) değerlendirmeye alınmamasıdır (77). PESI yerine geliştirilen basitleştirilmiş PESI (sPESI) 6 parametre içermekte ve bunlardan birinin pozitif olması durumunda hasta yüksek riskli kabul edilmektedir. PESI'nın ve sPESI'nin değişkenleri, puanlama ve PESI'ya göre risk sınıflaması Tablo 2.9'da görülmektedir (76).

**Tablo 2.9 Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI ve sPESI)**

Değişken	Skor	
	Orjinal PESI	sPESI
Yaş	Yaş/yıl	1 (yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kr. akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız $\geq$ 110/dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	1
Solunum hızı $\geq$ 30/dakika	+20	
Vücut ısısı <36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O <sub>2</sub> saturasyonu <%90	+20	1
*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
<b>PESI</b>		<b>sPESI</b>
<b>Düşük Risk</b>	<b>Yüksek Risk</b>	
Sınıf I: $\leq$ 65	Sınıf III: 86-105	Düşük risk: 0
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	Yüksek risk: $\geq$ 1
	Sınıf V: >125	

İlk 30 günlük kötü prognoz için (erken mortalite) klinik risk düzeylerine göre sınıflama Tablo 2.10'da görülmektedir (75).

**Tablo 2.10 Akut PE'li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama**

<b>30 Günlük Mortalite Riski</b>	<b>Şok veya Hipotansiyon</b>	<b>PESI sınıf III-IV veya sPESI <math>\geq 1^a</math></b>	<b>RV disfonksiyon bulguları<sup>b</sup></b>	<b>Kardiyak belirteçler<sup>c</sup></b>
Yüksek	+	Gerekmez	+	Gerekmez
Orta yüksek	-	+	+	+
Orta düşük	-	+	Birisini (+) veya ikisinde (-)	
Düşük	-	-	Değerlendirme gerekmez Yapılmış ise ikisi de (-) <sup>d</sup>	
a. PESI sınıf II-IV veya sPESI $\geq 1$ ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.				
b. EKO'da sağ ventrikül disfonksiyon kriterlerinin (sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranı $>0,9$ veya 1; sağ ventrikül duvarında hipokinezi, triküspit jet regürjitasyon velositesinin artışı; veya bunların kombinasyonu) varlığı ya da MD-BT anjiyografide diyastol sonu RV/LV çap oranının $> 0,9$ veya 1 bulunması.				
c. Miyokardiyal hasar belirteci (plazma troponin I veya T konsantrasyonunda artış) kalp yetersizliği belirteci (Plazma natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)				
d. PESI: Sınıf I-II veya sPESI: 0 bulunduğu kardiyak biyomarker pozitifliği veya sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında bu hasta orta-düşük risk grubuna dahil edilmelidir.				

## 2.1.8. Tedavi

### 2.1.8.1. Destek Tedavisi

Bacakta ağrı ve şişme olmadığı sürece DVT için yatak istirahati gerekli değildir. Buna karşılık PE'de yatak istirahatinin gerekliliği konusunda bilimsel bir veri olmamakla birlikte, genel eğilim hastaların 24-48 saat süre ile ayağa kaldırılmamasıdır (17).

**Solunum Desteği;** Hipoksemi ve solunum yetersizliği, bazı PE hastalarında, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu sonucu oluşan, en önemli komplikasyondur. Bu durumda

oksijen tedavisi gereklidir ve nazal kanül veya yüz maskesi ile saturasyon %92'nin üzerinde olacak şekilde düzenlenmelidir. Oksijen destek tedavisi artmış olan pulmoner vasküler direncin ve sağ ventrikül iskemisinin daha da kötüleşmesini önler. Entübasyon için kullanılan sedatif hipnotikler de katekolamin deşarjını önleyerek vazodilatasyon yapar ve bu yoldan kalp debisini düşürerek kardiyovasküler kollaps riskini artırır (78). Uygulama sırasında bu risk dikkate alınmalıdır. Mekanik ventilasyonun (MV) kaçınılmaz olduğu durumlarda, plato basınç seviyesini 30 cmH<sub>2</sub>O'un altında tutacak şekilde PEEP minimum düzeyde tutulmalı ve düşük tidal volüm (yaklaşık olarak 6 mL/kg) kullanılmalıdır (38).

**Sıvı Tedavisi;** Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olan VTE'li hastalarda sıvı tedavisi, olası hipovolemiyi düzeltmek için dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır (79). Başlangıç sıvı replasmanın 250-500 mL olması, daha sonraki sıvı replasmasının ise hemodinamik ve EKO'ya göre yapılması uygun olacaktır. Santral venöz basıncın 12-15 cmH<sub>2</sub>O'nun üzerinde olduğu durumlarda sıvı yüklenmesinden kaçınılmalı, vazopresör ve inotrop ajanlarla tansiyon yükseltilmeye çalışılmalıdır.

**Vazopresörler;** Hemodinamik olarak stabil olmayan PE hastalarında, sıvı replasmanı hastanın durumunu düzeltmez ise, vazopresör ilaçlara acil olarak başlamak gerekir. Çünkü sıvı tedavisini artırmak hastanın ventrikül fonksiyonlarının daha da bozulmasına yol açacaktır. Bu amaçla norepinefrin, dopamin ve epinefrin kullanılabilir (79, 80).

**Pulmoner Arter Vazodilatörleri;** VTE'li hastalarda PAB'nı düşürmek için inhale nitrik oksit, sildenafil infüzyonu, inhale prostasiklin ve levosimendan'ın kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (38, 81, 82, 83). Bunlar içinde inhale nitrik oksit, PAB'nı düşürüp, kardiyak indeksi arttırarak en fazla yararı sağlar. Trombolitik tedavi veya kateter/cerrahi embeloktomi uygulanmasında gecikme olan ya da bu uygulamalara kontrendikasyonu bulunan hastalarda, vasopresörlere refrakter hipotansiyon ve şok tablosu devam ediyorsa, vazodilatör tedaviler denenebilir.

### **2.1.8.2. Medikal Tedavi Yaklaşımı**

DVT ve akut PE, aynı hastalığın yani VTE'nin klinik tabloları olduğundan tedavi ilkeleri aynıdır. Tedaviye başlamadan önce hastalığın şiddeti, riski ve kanama riskinin belirlenmesi gereklidir. Üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur;

1. Antikoagülan tedavi: Fraksiyone olmamış standart heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, FXa inhibitörleri ve K vitamini antagonistleri (KVA) kullanılır.

2. Reperfüzyon tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomiden oluşur.

3. Vena kava inferior filtreleri: Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller.

Pulmoner tromboembolizm klinik şüphesi orta ve yüksek olan hastalarda, öncelikle erken kötü prognoz için hastalık riski ve kanama riski birlikte değerlendirilmelidir.

2014'de yayınlanan PE ESC kılavuzuna göre PE tedavi öneri ve kanıt düzeyleri Tablo 2.11'de özetlenmiştir (75).

**Tablo 2.11 PE tedavi önerileri ve kanıt düzeyleri**

Öneri	Öneri Düzeyi	Kanıt Düzeyi
<b>PTE şüphesi ile başvuran hastada şok veya hT varsa</b>		
Yüksek riskli hastalarda hiç gecikmeden UFH başlanmalıdır.	I	C
Trombolitik tedavi önerilmektedir.	I	B
Trombolitik KE ise ya da başarısızsa cerrahi embolektomi önerilmektedir.	I	C
Trombolitik KE ise ya da başarısızsa cerrahi embolektomiye alternatif olarak perkütan kateter eşliğinde tedavi seçeneği de düşünülebilir.	Ila	C

Öneri	Öneri Düzeyi	Kanıt Düzeyi
<b>PTE şüphesi ile başvuran hastada şok veya hT yoksa</b>		
<b>Antikoagülasyon: Parenteral antikoagülan ve Vitamin K antagonisti (VKA) kombinasyonu</b>		
Yüksek ya da orta klinik olasılıklı hastalarda tanısal süreç devam ederken gecikmeksizin parenteral antikoagülasyon başlanması önerilmektedir.	I	C
Çoğu hasta için seçilecek antikoagülan LMWH ya da fondaparinux olmalıdır.	I	A
Parenteral antikoagülanla paralel olarak VKA önerilir, burada hedef INR değeri 2.5 olmalıdır (2.0-3.0)	I	B
<b>Antikoagülasyon: Yeni oral antikoagülanlar</b>		
Parenteral antikoagülan + VKA kombinasyonuna alternatif olarak yeni oral antikoagülan olan rivaxaban önerilir (3 hf boyunca günde 2 defa 15 mg, sonra günde 20 mg tek doz devam).	I	B
Parenteral antikoagülan + VKA kombinasyonuna alternatif olarak apixaban önerilir (7 gün boyunca günde 2 defa 10 mg, sonra günde 5 mg tek doz devam).	I	B
VKA'ne alternatif olarak apixaban akut parenteral antikoagülastondan sonra önerilir (7150 mg günde 2 kez veya >80 yaş olanlar ya da verapamil kullananlarda 110 mg günde 2 kez).	I	B
VKA'ne alternatif olarak edoxaban akut parenteral antikoagülastondan sonra önerilir	I	B
Yeni oral antikoagülanlar (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban) renal hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.	III	A
<b>Reperfüzyon tedavisi</b>		
Şok ya da hT olmayan hastalarda trombolitiklerin sistemik rutin kullanımı önerilmemektedir.	III	B
Orta-yüksek riskli hastalar yakın monitörizasyon altında tutulmalıdırlar. Bu hastalardaki ani hötüleşmenin ve kurtarıcı reperfüzyon tedavisi ihtiyacının belirlenmesi için bu gereklidir.	I	B
Orta-yüksek riskli hastalarda hemodinamik unstabilite varlığında trombolitik tedavisi düşünülmelidir.	Ila	B
Orta-yüksek riskli hastalarda hemodinamik unstabilite varlığında trombolitik tedavisi tercih edildiğinde yüksek kanama riski olan hastalarda cerrahi pulmoner embolektomi düşünülmelidir.	IIb	C
Orta-yüksek riskli hastalarda hemodinamik unstabilite varlığında trombolitik tedavisi tercih edildiğinde yüksek kanama riski olan hastalarda perkütan kateter ile tedavi seçeneği düşünülmelidir.	IIb	B
<b>Erken taburculuk ve ev tedavisi</b>		
Düşük PTE mortalite riskine sahip hastalar evde antikoagülan tedavilerini alabilecek hastalara bu hastaların erken taburculuğu düşünülmelidir.	Ila	B

### **2.1.8.2.1. Antikoagülan Tedavi**

Antikoagülanlar, yeni trombüslerin oluşmasını ve dolayısı ile mevcut trombüsün genişlemesini önler. Antikoagülan ilaçlar; UFH, DMAH, parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinuks, danaparoid, KVA ve yeni oral antikoagülanlardır (YOAK).

Pulmoner tromboembolizmde antikoagülan tedavinin bir an önce başlanması nüksü ve mortaliteyi azaltır, ancak kanama riski açısından hastaların dikkatle değerlendirilmesi ve yakın izlenmesini gerektirir.

Hızlı antikoagülasyon i.v. UFH veya s.c. DMAH veya s.c. fondaparinuks gibi parenteral antikoagülan ajanlarla ve YOAK'lar ile sağlanır. Daha sonra tedaviye genellikle oral KVA veya YOAK'lar ile devam edilir (38, 84, 85, 86). En az üç ay süresince (3-6 ay) uygulanan antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) nüks ve erken mortaliteyi belirgin olarak azaltır.

#### **Unfraksiyone heparin (Standart Heparin)**

UFH, antikoagülan aktivitesini antitrombin (AT) üzerinden gösterir. Heparin AT ile bağlanır. Böylece AT yoluyla faktör Xa'yı inaktive eder. Heparin-AT kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir (87).

Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre daha avantajlıdır. Akut PE olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda UFH ile i.v. infüzyon tedavisi tercih edilmelidir.

Sürekli i.v. infüzyonun etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması Tablo 2.12'de gösterilmiştir (88)

**Tablo 2.12 Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması**

Değişken	Heparin Dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTZ* <35 sn (1,2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat arttır
aPTZ 35-45 sn (1,2-1,5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat arttır
aPTZ 46-70 sn (1,5-2,3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTZ 71-90 sn (2,3-3,0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTZ >90 sn (>3,0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt

\*aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

\*\*TTD Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporu 2015'den alınmıştır (94).

### **Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler**

DMAH'lerin, ortalama molekül ağırlıkları 5000 Da olup, UFH'nin depolimerizasyonu ile elde edilirler. DMAH'lerin UFH'den farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir.

UFH ile karşılaştırıldığında DMAH'lerin biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2-4 kat). Plazma proteinleri ve endotel hücrelerine, makrofajlara daha az bağlanırlar. Trombini Faktör Xa' ya göre daha az inhibe ederler.

Eliminasyon yarı ömrü s.c. uygulama sonrası 3-6 saat arasında olup, UFH'in aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'ler kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir. Özel koşullar dışında protrombin zamanı (PZ) ve aPTZ'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle, kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Uzun süreli kullanımlarda UFH'e göre osteoporoz riski daha düşüktür (89).

Ülkemizde bulunan DMAH'ler ve terapötik dozları Tablo 2.13'de verilmiştir.

**Tablo 2.13 Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları**

DMAH	Doz	Hedef Anti-Xa U/mL
Enoksoparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg/gün'ü geçmeyecek)	0,6-1
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU/gün'ü geçmeyecek)	1,05 (Tek doz uygulama)
Nadroparin	85,5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU/gün'ü geçmeyecek)	0,6-1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0,85
Parnaparin*	6400 IU/24 saat	

\*DVT tedavisinde

\*\*TTD Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2015'den alınmıştır (94).

### **K vitamini antagonistleri**

KVA arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç “sodyum varfarin” dir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, faktör VII, faktör IX ve faktör X) sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. International normalize ratio (INR) değeri ile takip edilir.

UFH veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye KVA'ların eklenmesi uygun olur. Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün 10 mg verilmesi, INR değerinin daha çabuk  $\geq 2$  değerine ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısalmasını sağlar. Kanama riski olanlar ve yaşlı hastalarda (>75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir (90).

### **Yeni Oral Antikoagülanlar**

YOAK'lardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler.

YOAK'lar; oral olmaları, hızlı etkileri, yarı ömürlerinin kısa olması, laboratuvar takip gerektirmemeleri, seyrek intrakraniyal kanama yapmaları, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajlara sahiptirler. Ancak bu ilaçların antidotlarının bulunmaması, kısa yarı ömürleri nedeniyle bir-iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, geçerliliği ispatlanmış izlem metodlarının bulunmaması; obezite, yaşlılık, renal yetersizlik, kanser gibi özel durumlarda doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları günümüzde henüz giderilememiş dezavantajlarıdır (91).

Rivaroksaban; Direkt faktör Xa inhibitörüdür.

Dabigatran eteksilat; Oral, direkt trombin inhibitörüdür.

Apiksaban; Oral, direkt faktör Xa inhibitörüdür.

Edoksaban; Oral, direkt faktör Xa inhibitörüdür.

#### 2.1.8.2.2. Trombolitik Tedaviler

PE olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonu, hemodinamik bozukluğu, gaz değişimini ve sağ ventrikül fonksiyonlarını hızla düzeltir. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmelerin benzer düzeyde kaldığı gösterilmiştir (92).

Randomize çalışmalar trombolitik tedavinin, tromboembolik tıkanmayı hızla çözdüğünü ve hemodinamik parametreler üzerinde yararlı etki sağladığını ortaya koymuştur. Streptokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatöründen oluşan onaylanmış trombolitik rejimler tablo 2.14’de gösterilmiştir (38, 93).

**Tablo 2.14 Akut PE’de trombolitik ajanların farmakolojik özellikleri**

Fibrinolitik	FDA onayı	Fibrin spesifite	Fibrinolitik doz
Streptokinaz	Evet	(-)	250.000 IU yükleme doz/30 dk, takiben 100.000 IU/saat 12-24 saatte infüzyon Hızlı rejim: 1,5 IU, 2 saatte infüzyon
Ürokinaz	Evet	(-)	4400 IU/kg bolus, takiben 4400 IU/kg/saat 12-24 saat infüzyon
Alteplaz	Evet	(++)	100 mg 2 saat içinde infüzyon
Reteplaz	Hayır	(+)	İki doz 10 U i.v. bolus 30 dakikada
Tenekteplaz	Hayır	(+++)	Kiloya göre i.v. bolus 5 saniyede

Trombolitik tedavi ilk 48 saat içinde uygulandığında daha etkilidir. Etkinliği ilk 7 günden sonra belirgin olarak azalmaktadır. Semptomların başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra uygulanması önerilmez (38). Kardiyojenik şok ve/veya persistan arteriyel hipotansiyon tablosuyla gelen, yüksek riskli PE hastalarının birinci sıra tedavisi, çok az mutlak kontrendikasyonu olan trombolitik tedavidir. Yüksek riskli olmayan hastalarda

trombolizin rutin kullanımı tavsiye edilmemekle birlikte, orta riskli PE grubundaki seçilmiş hastalarda, kanama riskini artıran durumların ayrıntılı biçimde gözden geçirilmesini takiben, trombolitik tedavi uygulanabilir. Trombolitik tedavi, düşük riskli PE hastalarında kullanılmamalıdır (38).

Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları Tablo 2.15’de verilmiştir. Trombolitik tedavinin göreceli kontrendikasyonlarının varlığında, risk-yarar dengesi göz önüne alınarak karar verilmelidir. Mutlak kontrendikasyonlar, hayatı tehdit eden yüksek riskli PE’de göreceli duruma gelebilir.

**Tablo 2.15 Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları**

Mutlak	Görel
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aktif iç kanama/bilinen kanama riski</li><li>• Aktif intrakraniyal kanama/kuşkusu</li><li>• Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme</li><li>• Son altı ay içindeki iskemik inme</li><li>• Santral sinir sistemi tümörleri</li><li>• Intrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma</li><li>• Son üç hafta içindeki majör travma/cerrahi/kafa travması</li><li>• Son bir ayda gastrointestinal kanama</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Son altı ay içindeki geçici iskemik atak</li><li>• Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası</li><li>• Dışarıdan komprese edilemeyecek invazif girişim yeri</li><li>• Travmatik resüsitasyon</li><li>• Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç &gt;180 mmHg)</li><li>• İlerlemiş karaciğer hastalığı</li><li>• İnfektif endokardit, diyabetik retinopati</li><li>• Aktif peptik ülser</li><li>• Geçirilmiş iç kanama</li><li>• Oral antikoagülan tedavi</li></ul>

\*\*TTD Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporu 2015’den alınmıştır (94).

### 2.1.8.2.3. Girişimsel Radyolojik Teknikler

Bu tekniklerin trombolitik tedaviye alternatif ya da trombolitik tedavi ile birlikte kullanılabileceği belirtilmektedir. Trombüsün basınçlı salin ile ya da özel bir aparat ile parçalanması esasına dayanmaktadır. Parçalar aspiratör ile çekilebileceği gibi distale gitmesine de müsaade edilerek ortamdan uzaklaştırılabilmektedir (95).

### Perkütan Kateterle Embolektomi ve Fragmantasyon

Kısmen tıkanmış bir pulmoner trunkusu ya da majör pulmoner arterleri açmak için uygulanan perkütan teknikler, yüksek riskli PE’deki bazı kritik durumlarda hayat kurtarıcı olabilir. Mevcut kanıtlar olgu sunumları ya da hasta serileriyle sınırlı olmakla birlikte, bu tür

işlemler, mutlak kontrendikasyonların olduğu durumlarda trombolitik tedaviye alternatif olarak ya da trombolizin hemodinamiyi düzeltmede başarılı olamadığı durumlarda yardımcı tedavi olarak ya da hemen kardiyopulmoner baypas yapılamayacak durumlarda cerrahiye alternatif olarak gerçekleştirilebilir (38, 93).

### **Vena Kava Filtresi**

VTE hastalarında alt ekstremiteden akciğerlere trombüs embolizasyonunu önlemek amacıyla inferior vena kavaya filtre yerleştirilmesi düşünülebilir. Kalıcı vena kava inferior filtreleri, PE'ye karşı yaşam boyu koruma sağlayabilir. Ancak bunlar, DVT atakları ve posttrombotik sendrom gibi bazı komplikasyonlarla ve geç dönemde görülen sekellerle ilişkilidir. Günümüzde, venöz filtrelerin VTE'li genel toplulukta sistematik kullanımı tavsiye edilmemektedir. Öte yandan, antikoagülasyon açısından mutlak kontrendikasyonlar olduğunda ve VTE yinelenmesi açısından yüksek bir risk bulunduğu venöz filtreler kullanılabilir (38, 93).

#### **2.1.8.2.4. Cerrahi Tedavi**

Güncel cerrahi tekniklerle uygulanan pulmoner embolektomi, trombolitik tedavinin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısız olduğu yüksek riskli PE hastalarında değerli bir tedavi seçeneğidir. Geçmişte, pulmoner embolektomi sonuçlarının ve özellikle mortalitesinin yüksek olması nedeniyle, kötü olduğu düşünülüyordu. Ancak yeni çalışmalarda sağ ventrikül işlev bozukluğu olan, ancak şok görülmeyen hastalarda, erken dönemdeki mortalite oranlarının %6-8 olduğu bildirilmiştir (38).

### **2.2. Adropin**

Adropin, Latince ateşe vermek manasına gelen “aduro” ve katı ya da sıvı yağ manasına gelen “pinquis” kelimelerinden türemiştir. Enho geni tarafından kodlanmış olup, enerji homeostazisi ve insülin cevabının devamına aracılık ettiği düşünülen, başlıca karaciğer ve beyinden salınan, 76 aminoasit dizisi içeren, ilk 33 aminoasidi sinyal peptidi, molekül ağırlığı 4499.9 kDa olan son yıllarda keşfedilen bir proteindir (96). Dolaşımında adropin konsantrasyonu enerji alımı tarafından düzenlenir. Salınımı enerji durumu ve diyet besin içeriği ile düzenlenmektedir (97).

Karaciğer sinüzoidal hücrelerinde, beynin vasküler hücreleri - nöroglial hücreleri ve nöronlarında, serebellumun vasküler hücreleri - purkinje hücreleri ve nöroglial hücrelerinde, kalpte endokard - miyokard ve epikard dokusunda aktivite gösterdiği bildirilmiştir (98).

Vasküler dolaşımın sağlanmasında endotel önemli bir role sahiptir. Bozulmuş bir endotel sonucu gelişen aterotromboz zemininde inflamatuvar, metabolik, infeksiyöz hastalıkların gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur (99).

Adropin'in endotel fonksiyonunun düzenlenmesi ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (96, 100). Adropin'in endotel disfonksiyonu belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (98).

Yine yapılan çalışmalarda Adropin'in dolaşımına beyne geldiği ve beynin çeşitli bölgelerine beslenme ile ilgili uyarılar göndererek enerji metabolizmasını düzenlediği bildirilmiştir. (101).

Kumar ve arkadaşları adropin eksikliğinde yağlanma artışı ve insülin direnci arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Metabolik stresin iki önemli bileşeni olan insülin rezistansı ve glukoz intoleransı, diyete bağlı obez farelerde adropin'in genetik yüksek ekspresyonu veya sistemik olarak verilmesiyle belirgin olarak azalmıştır (96).

Plazma adropin seviyesinin KY olan hastalarda KY'nin şiddeti ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (102).

Yapılan bir çalışmada diyabetik olan ve diyabetik olmayan koroner aterosklerozlu hastalarda dolaşımdaki düşük adropin seviyelerinin koroner aterosklerozun gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu ve bir ateroskleroz göstergesi olarak görülebileceğini ifade etmişlerdir (97).

Aydın ve arkadaşları kalp kası hücreleri hasarı sonrasında kana Adropin salındığını öne sürmüşler. İnflamatuvar hücrelerde konjesyon, ödem ve doku bütünlüğünün bozulmasında dikkat çekici bir artış ve isoprotenol ile indüklenen MI'lü farelerde endokard, miyokard ve epikardda adropin sentezi daha fazla saptamışlar. Araştırmacılar bu sonuçlarla farelerdeki

hasarlı kalp dokularındaki adropin sentezinin infarktın güvenilir bir göstergesi olabileceğini düşünmüşlerdir (103).

Yine bir çalışmada adropinin umbilikal ven ve koroner arter endotel hücrelerinden salındığı, endotelial nitrik oksit sentezini (eNOS) ayarladığı gösterilmiş ve adropinin potansiyel bir endotel koruyucu olduğunu iddia edilmiştir (104).

Çelik ve arkadaşları anne ve kord serum adropin konsantrasyonu ortalamasının kontrol grubuna göre gestasyonel diyabeti olan kadınlarda düşük olduğunu göstermiştir (105).

İskemik bir bacak modelinde adropinin fonksiyonları arasında potansiyel endotelial koruyucu özelliği olarak anjiogenez ile kapiller geçirgenliği düzenleyen ve kan akışını arttıran rolü olduğu bildirilmiştir (104). Son çalışmalar göstermektedir ki düşük adropin düzeyi hayvan ve insan deneylerinde metabolik hastalıklar ve endotelial disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur (104, 106, 107).

### **2.3. Endotel**

Endotel, damar düz kasında bulunan skuamöz epitel tabakasıdır. Kan akımı ile çevre dokular arasındaki metabolik alışverişi düzenler. Kalpten en küçük kapiller damarlara kadar uzanan tek sıra endotel hücreleri kanın akıcılığından sorumludur (108). Endotel; platelet agregasyon inhibisyonu, koagülasyonun inhibisyonu ve fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturur. Endotel hücreleri, salgıladıkları mediyatörler ile koagülasyonu, fibrinolizi ve damar tonusunu düzenleyerek kan akışını ve kan basıncını etkileyen çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynarlar (109).

Endotel disfonksiyonu terimi normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları kapsar. Akut vasküler olaylar için risk faktörü olan hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), KY, kronik böbrek yetmezliği (KBY), diyabetes mellitus (DM) ve obezite gibi hastalıklarla endotel disfonksiyonu ilişkilendirilmiştir. Endotelial disfonksiyon aterosklerozda belirgindir. Endotel disfonksiyonu plak oluşumu ile aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, oluşan plağın büyümesine, rüptürüne ve trombojenik olayların tetiklenmesine neden olur. Ateroskleroz, endotelial disfonksiyon ve inflamasyon birlikteliğinin oluşturduğu dinamik ve progresif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (110).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışmanın Şekli**

Araştırmamız, prospektif vaka kontrollü gözlemsel bir klinik çalışmadır. Çalışmamız, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 19.02.2016 tarih ve 2016/470 sayılı kurul kararı onayı ile izin alınarak gerçekleştirildi.

#### **3.2. Olgu Seçimi ve Değerlendirilmesi**

Çalışmaya, Şubat 2016 – Ekim 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Acil Servis'ine başvuran, PE ön tanısı ile tetkik edilen, dışlama kriterleri olmayan hastalar vaka grubu olarak dahil edildi.

Dışlama Kriterleri;

18 yaş altı hastalar

Gebe hastalar

Travma hastalar

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

Çalışmamıza toplam olarak vaka ve kontrol grup sayısı eşit olacak şekilde 98 hasta dahil edildi. Vaka grubu BTPA ile PE kesin tanısı konan 49 hastadan, kontrol grubu ise klinik semptomlar ve risk skorlamaları ile PE tanısı düşünülmeyen rastgele seçilmiş 49 hastadan oluşturulmuştur.

Çalışma süresinde klinisyenlerin karar verdiği tedavi ve tetkik sürecine kesinlikle müdahale edilmemiştir. Çalışmaya katılım için onam; bilinç düzeyi tam olan hastaların kendilerinden, bilinç düzeyi yeterli olmayan hastaların birinci derecede yakınından veya hukuki vasisinden alınmıştır. Onam alınmadığı takdirde hasta çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmaya alınan hastanın demografik bilgileri hasta ve hasta yakınından, hastane öncesi yapılan müdahale ve girişimler ise hasta yakını veya 112 Ambulans görevlisinden öğrenilmiştir.

Tüm hastalar, demografik özellikleri, komorbidite durumları ve PE için majör risk faktörleri yönünden sorgulandı. Çalışmaya alınan hastalarından takip ve tedavisi esnasında yapılan laboratuvar ve görüntüleme için kullanılan tetkiklerin sonuçları, demografik verileri, kan basıncı, nabız, ateş, solunum sayısı ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm hastalar akut PE bulguları açısından değerlendirildi. Akut PE şüphesi olan tüm hastalara, Transtorasik EKO kardiyoji uzmanınca yapıldı. Akut PE'den şüphe edilen hastalarda klinik olasılık belirlemede, Well's ve Revised Geneva risk skorlamaları kullanıldı. Klinik olasılık skorları göz önüne alınarak gerekli görülen ve BT için kontrendikasyon olmayan hastalara, tanının kesinleştirilmesi amacıyla çok kesitli BTPA çekildi. BTPA ile PE tanısı alan ve dışlama kriterleri olmayan hastalar PE vaka grubu, yine acil servismize başvuran rastgele seçilen klinik ve risk skorlamalarına göre PE tanısı düşünülmeyen hastalar vaka grubuna eşit sayıda olacak şekilde kontrol grubu olarak belirlendi. Hastalar yatış süresince takip edildi ve hastane içi mortaliteleri kayıt edildi.

BTPA'de PE tanısı ENLİL-HIS versiyon 3.0 hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) sistemi PACS sistemindeki görüntülerden çalışmadan bağımsız radyoloji uzmanları tarafından değerlendirildi ve raporlandı.

### **3.3. Laboratuvar Analizi**

Serum Adropin düzeyi için çalışmaya dahil edilen hastalardan, acil servise başvuru sırasında rutin tetkikler için alınan kan örneklerinden arta kalan numuneleri kullanıldı. Kan serum örnekleri HR 46R marka soğutmalı santrifüj cihazında 4000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı ve ayrılan serum numuneleri New Brunswick U570 buzdolabında -80 °C' de örnekler çalışılincaya kadar saklandı. Serum örneklerinde; İnsan Adropin parametresi (Shanghai YeHua Biological Technology Co. Chinese) YEHUA markalı YHB0118Hu lot numaralı Human adropin elisa kit kullanılarak ELISA yöntemi ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında biyokimya uzmanı tarafından çalışıldı.

### **3.4. İstatiksel Analiz**

Çalışmaya alınan hastalara ait bilgiler ile MS Office Excel programı kullanılarak veri kümesi oluşturuldu. Veri kümesinin analizleri SPSS 19.0 (IBM Inc. IL, Chicago) programı kullanılarak yapıldı. Tüm değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde oranı; sayısal değişkenler ise ortalama±ss (medyan, min, maks)

şeklinde tablolar ile sunuldu. Sürekli sayısal değişkenlere ait normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin büyük çoğunluğunun normal dağılmadığı görüldü ( $p < 0,05$ ). Bu nedenle analizlerde bağımsız iki grup durumunda Mann-Whitney U, çoklu bağımsız grup durumunda Kruskal-Wallis yöntemleri kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için Spearman's Rho korelasyon, kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için Monte Carlo düzeltilmiş Ki-Kare analizi kullanıldı. Anlamlı bulunan ortalama ve oran farkları için ikili karşılaştırmalar yapıldı. Farklı gruplar, tablolarda küçük üstel harfler kullanılarak gösterildi. Anlamlı bulunan sonuçlar ilgili grafikler ile görselleştirildi. Analizlerin tamamında tip-I hata oranı %5 kabul edilerek  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza BTPA ile kesin PE tanısı alan 49 vaka grubu ve buna eşit sayıda PE tanısı almayan 49 kontrol grubu olmak üzere 98 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil olan hastaların vaka ve kontrol grubuna göre cinsiyet ve yaş değişkenlerine ait istatistiki bilgileri Tablo 4.1’de verilmiştir. Vaka ve kontrol grubunun toplamda cinsiyet oranları birbirine eşit (Erkek: n=49 ve Kadın n=49) ve %50 idi. Vaka grubunda kadınların oranı erkeklere göre biraz daha yüksek olmak üzere Erkek: n=23; %46.9, Kadın: n=26; %53.1 idi. Kontrol grubunda cinsiyet oranları ise Erkek: n=26; %53.1, Kadın: n=23; %46.9 idi. Vaka ve kontrol grubu yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Vaka grubu yaş ortalaması 62,32 yıl ve kontrol grubu yaş ortalaması 64,02 idi.

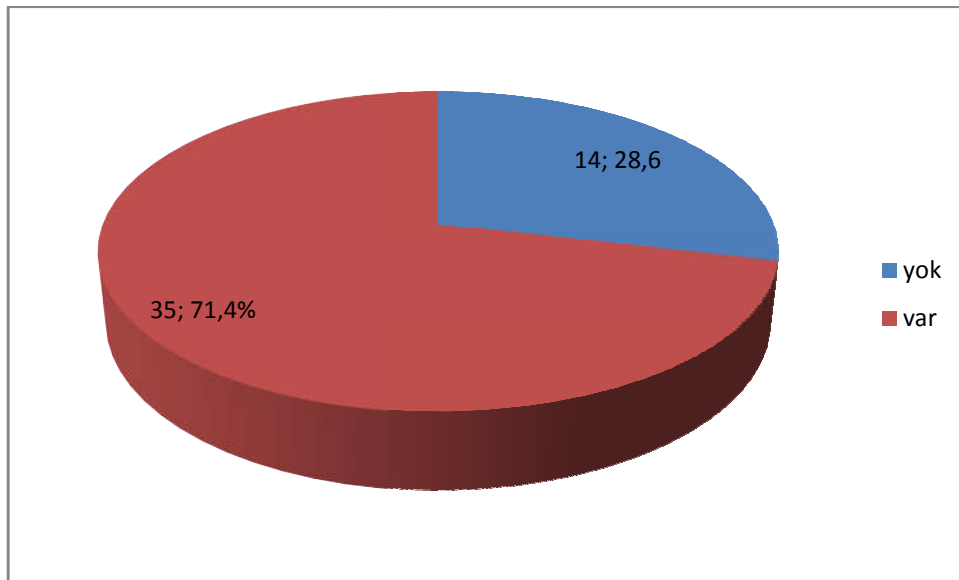
**Tablo 4.1 Vaka ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş değişkenlerinin karşılaştırılması**

		<b>Vaka</b>	<b>Kontrol</b>	
		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>p</b>
	Toplam	49 (50)	49 (50)	
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	26 (53,1)	23 (46,9)	0,547
	Erkek	23 (46,9)	26 (53,1)	
<b>Yaş</b>	Yıl	62,32±22,04	64,02±17,11	0,963

Vaka ve kontrol grubunun komorbiditeleri arasındaki ilişki Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Vaka ve kontrol grubunun her ikisinde de %71,4 (n=35) oranında eşit sayıda komorbidite oranı bulundu (Şekil 4.1). Vaka grubunda malignite %26,5 (n=13), HT %51 (n=25), KAH %26,5 (n=13), DM %24,5 (n=12), serebro vasküler olay (SVO) %16,3 (n=8) oranında saptandı. Vaka grubunun özgeçmişinde %10,2 (n=5) oranında geçirilmiş PE mevcut iken, kontrol grubunun özgeçmişinde geçirilmiş PE’ye (n=0) rastlanmadı.

**Tablo 4.2 Vaka ve kontrol grubu ile komorbidite durumları arasındaki ilişki**

Özellik	Kategori	Vaka		Kontrol		p
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Komorbidite	Yok	14 (28,6)	14 (28,6)			1,000
	Var	35 (71,4)	35 (71,4)			
Malignite	Yok	36 (73,5)	41 (83,7)			0,221
	Var	13 (26,5)	8 (16,3)			
HT	Yok	24 (49,0)	31 (63,3)			0,156
	Var	25(51,0)	18 (36,7)			
KAH	Yok	36 (73,5)	36 (73,5)			1,000
	Var	13 (26,5)	13 (26,5)			
DM	Yok	37 (75,5)	34 (69,4)			0,500
	Var	12 (24,5)	15 (30,6)			
SVO	Yok	41 (83,7)	46 (93,9)			0,111
	Var	8 (16,3)	3 (6,1)			
PE	Yok	44 (89,8)	49 (100)			0,022*
	Var	5 (10,2)	0 (0)			



**Şekil 4.1 Vaka grubunun ve kontrol grubunun komorbidite oranı**

Vaka ve kontrol grubu klinik özellikler açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.3). Kan basıncı değerleri vaka grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu ( $p=0,009$ ). Nabız sayısı ve vücut ısısı gruplar arasında farklı değildi.  $SatO_2$  istatistiksel açıdan anlamlı şekilde vaka grubunda düşük bulundu ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.3 Vaka ve kontrol grubuna ait hastaların klinik özellikleri**

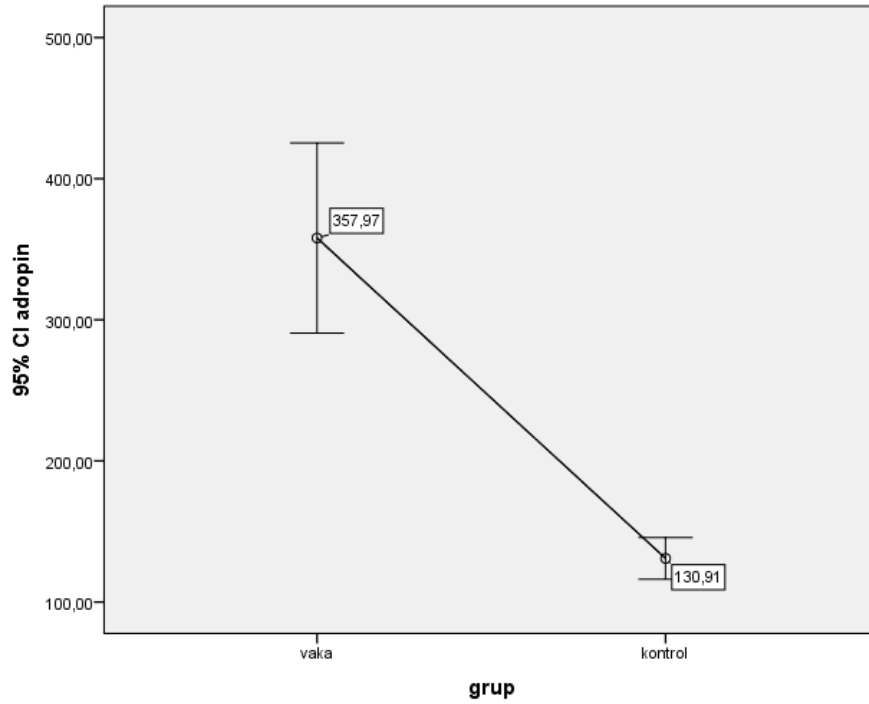
Değişken	Birim	Vaka (n=49)	Kontrol (n=49)	p
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
SKB	mmHg	108,16±29,91	126,33±23,78	<b>0,009*</b>
DKB	mmHg	65,41±17,44	74,29±10,9	<b>0,009*</b>
Nabız	vuru/dk	93,95±25,48	86,92±17,67	0,441
Vücut Isısı	$^{\circ}C$	36,96±0,79	36,81±0,52	0,500
$SatO_2$		87,43±7,35	94,65±3,5	<b>&lt;0,001*</b>

Vaka ve kontrol grubu hematolojik özellikler yönünden karşılaştırıldı (Tablo 4.4). Adropin değerlerinin ortalaması vaka grubunda oldukça yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Vaka grubunda Adropin değerleri ortalaması 357,96±234,71 ng/mL iken, kontrol grubunda 130,90±51,44 ng/mL idi (Şekil 4.2). PE vakalarında WBC ve nötrofil ortalama değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı bulundu ( $p=0,030$ ;  $p=0,014$ ). Lenfosit değerleri ve nötrofil lenfosit oranı gruplar arasında farklı bulunmadı ( $p=0,884$ ;  $p=0,140$ ). RBC, Hgb ve Htc değerleri vaka grubunda daha düşüktü ( $p=0,081$ ;  $p=0,179$ ;  $p=0,076$ ). RDW ortalaması vaka grubunda daha yüksekti ( $p=0,024$ ). Platelet ve MPV ortalamalarının da vaka grubunda düşük olduğu izlendi ( $p=0,019$ ;  $p=0,011$ ).

Vaka ve kontrol grubu biyokimyasal laboratuvar değerleri yönünden karşılaştırıldı (Tablo 4.4). BUN, kreatin, sodyum ve potasyum değerleri açısından kontrol ve vaka grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,714$ ;  $p=0,077$ ;  $p=0,903$ ;  $p=0,792$ ). Kan gazı ölçümleri ve kardiyak markerlar yalnızca vaka grubunda yapıldığı için vaka ve kontrol grubu arasında analiz yapılmadı. Vaka grubunda yapılan kardiyak markerların normale göre ortalama ve standart sapmaları yüksekti. Yine vaka grubunda yapılan kan gazı değerlendirmelerinin ortalamaları ve standart sapmaları PE hastalarında görülen hipoksik hipokarbik respiratuvar alkaloz tablosunda idi.

**Tablo 4.4 Vaka ve kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal değerleri**

Değişken	Birim	Vaka (n=49)	Kontrol (n=49)	<i>p</i>
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Adropin	<i>ng/mL</i>	357,96±234,71	130,90±51,44	<b>&lt;0,001*</b>
WBC	$10^3/uL$	10,57±3,47	9,39±3,77	0,030*
Nötrofil	$10^3/uL$	7,84±3,01	6,77±3,67	<b>0,014*</b>
Lenfosit	$10^3/uL$	1,84±1,29	1,77±0,96	0,884
N/L		5,64±3,31	5,74±5,60	0,140
RBC	$10^6/uL$	4,44±0,95	4,79±0,97	0,081
Hgb	<i>g/dL</i>	12,64±2,91	13,3±2,54	0,179
Htc	%	37,29±7,78	39,67±7,23	0,076
MCV	<i>fL</i>	98,54±98,74	83,36±6,73	0,760
RDW	%cv	15,39±2,94	14,59±2,97	<b>0,024*</b>
Platelet	$10^3/uL$	226,51±117,96	248,82±74,7	<b>0,019*</b>
MPV	<i>fL</i>	10,5±0,94	28,95±132,43	<b>0,011*</b>
BUN	<i>mg/dL</i>	39,46±16,62	46,32±31,86	0,714
Kreatin	<i>mg/dL</i>	0,89±0,44	0,97±0,41	0,077
Sodyum	<i>mmol/L</i>	137,10±4,09	136,79±3,52	0,903
Potasyum	<i>mmol/L</i>	4,48±0,58	4,46±0,43	0,792
Troponin	<i>ng/mL</i>	0,21±0,56	.....	.....
CK-MB	<i>ng/mL</i>	1,92±1,4	.....	.....
pH		7,45±0,1	.....	.....
PCO2	<i>mmHg</i>	31,31±7,57	.....	.....
PO2	<i>mmHg</i>	67,04±15,78	.....	.....
HCO3	<i>mmol/L</i>	21,64±3,91	.....	.....
Laktat	<i>mmol/L</i>	2,12±2,69	.....	.....



**Şekil 4.2 Vaka ve kontrol grubu ortalama adropin değerleri**

PE klinik olasılık değerlendirmesi için yapılan skorlamaların vaka ve kontrol grubu arasındaki dağılımlar incelendi. Well's ( $p < 0,001$ ) ve Revised Geneva ( $p = 0,001$ ) skorlama gruplarının vakalar ile önemli düzeyde ilişkisi tespit edildi. Well's skoru için düşük olasılık kontrol grubunda kendi içinde daha yüksek orana (%95,6) sahipti, vaka grubunda ise orta olasılığa ait oran (%49) daha yüksek değerlere sahipti. Revised Geneva skoru için ise orta olasılık kontrol grubunda daha yüksek oranda (%61,2), yine vaka grubunda orta olasılık daha yüksek oranda (%73,5) idi. Her iki skorlama sisteminde de kontrol grubunda yüksek olasılıkta hasta yoktu (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5 Vaka ve kontrol grubu klinik olasılık değerlendirmeleri arasındaki ilişki**

	Kategori	Vaka	Kontrol	<i>p</i>
		N (%)	N (%)	
Well's	<i>Düşük</i>	17 (34,7) <sup>a</sup>	47 (95,9) <sup>a</sup>	<b>&lt;0,001*</b>
	<i>Orta</i>	24 (49,0) <sup>b</sup>	2 (4,1) <sup>b</sup>	
	<i>Yüksek</i>	8 (16,3) <sup>c</sup>	0 (0) <sup>c</sup>	
Revised Geneva	<i>Düşük</i>	7 (14,3) <sup>a</sup>	19 (38,8) <sup>a</sup>	<b>0,001*</b>
	<i>Orta</i>	36 (73,5)	30 (61,2)	
	<i>Yüksek</i>	6 (12,2) <sup>b</sup>	0 (0) <sup>b</sup>	

Vaka ve kontrol grubu arasında Well's ve Revised Geneva ortalamalarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,001$ ). Well's skoru ortalama değeri vaka grubunda  $3,72 \pm 2,91$ , kontrol grubunda  $0,58 \pm 0,78$  puan olarak hesaplandı. Aynı şekilde Revised Geneva skoru da vaka grubunda  $6,63 \pm 3,77$  puan, kontrol grubunda  $3,9 \pm 2,37$  puan saptandı (Tablo 4.6).

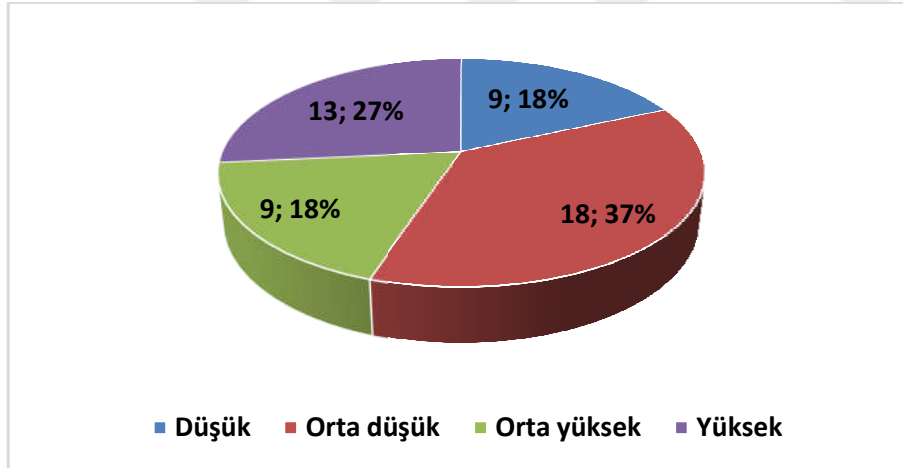
**Tablo 4.6 Well's ve Revised Geneva skoru ortalamaları**

	<b>Vaka (n=49)</b>	<b>Kontrol n=49)</b>	
	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>p</b>
Well's	3,72±2,91	0,58±0,78	<b>&lt;0,001*</b>
Revised Geneva	6,63±3,77	3,9±2,37	<b>0,001*</b>

PESI ve sPESI düşük-yüksek risk grupları, PESI sınıfları ve PESI'ye göre erken mortalite risk değerlendirmeleri yalnızca vaka grubunda uygulandığından vaka ve kontrol grubu arasında analiz yapılmadı (Tablo 4.7). PESI skorlamasına göre vakalar 5 sınıfa ayrıldı. En fazla vaka sınıf 5'te idi (%51, n=25). Sınıf 2, 3 ve 4'te eşit sayıda (her biri %10,2 n=5) vaka vardı. Sınıf 1'de ise 9 vaka (%18,4) vardı. PESI risk değerlendirilmesinde ise vakaların yaklaşık dörtte üçünün (%71,4; n=35) yüksek, geriye kalanların ise (%28,6 n=14) düşük riskli grupta olduğu görüldü. sPESI skorlamasına göre ise vakaların çoğunun (%81,6 n=40) yüksek riskli, geriye kalanının (%18,4 n=9) ise düşük riskli grupta yer aldığı gözlemlendi. Vakalar erken dönem mortalite risk bilgilerine göre 4 gruba ayrıldı. En yüksek oran (%36,7 n=18) orta düşük gruba aitti. Yüksek grupta %26,5 oranında (n=13) vaka varken, düşük ve orta yüksek sınıfların oranları (her biri %18,4 n=9) birbirine eşitti (Şekil 4.3).

**Tablo 4.7 Vaka grubu PESI-sPESI ve erken mortalite risk değerlendirmeleri**

Özellik	Kategori	Vaka	
		N	(%)
PESI grup	Düşük risk	14	(28,6)
	Yüksek risk	35	(71,4)
sPESI grup	Düşük risk	9	(18,4)
	Yüksek risk	40	(81,6)
PESI sınıf	1.sınıf	9	(18,4)
	2.sınıf	5	(10,2)
	3.sınıf	5	(10,2)
	4.sınıf	5	(10,2)
	5.sınıf	25	(51,0)
Erken mortalite risk sınıfları	Düşük	9	(18,4)
	Orta düşük	18	(36,7)
	Orta yüksek	9	(18,4)
	Yüksek	13	(26,5)

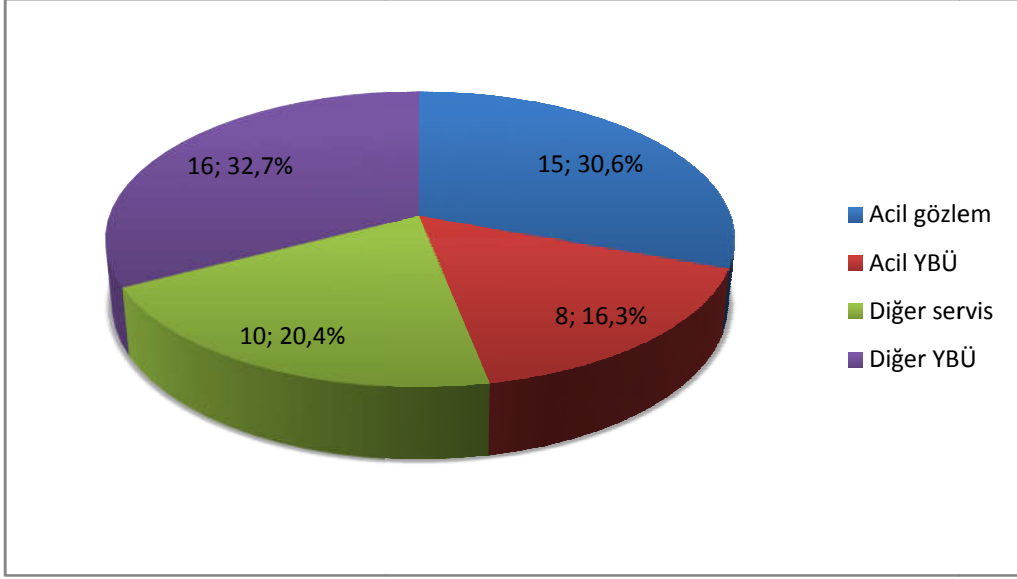


**Şekil 4.3 Vaka grubunda erken mortalite riski**

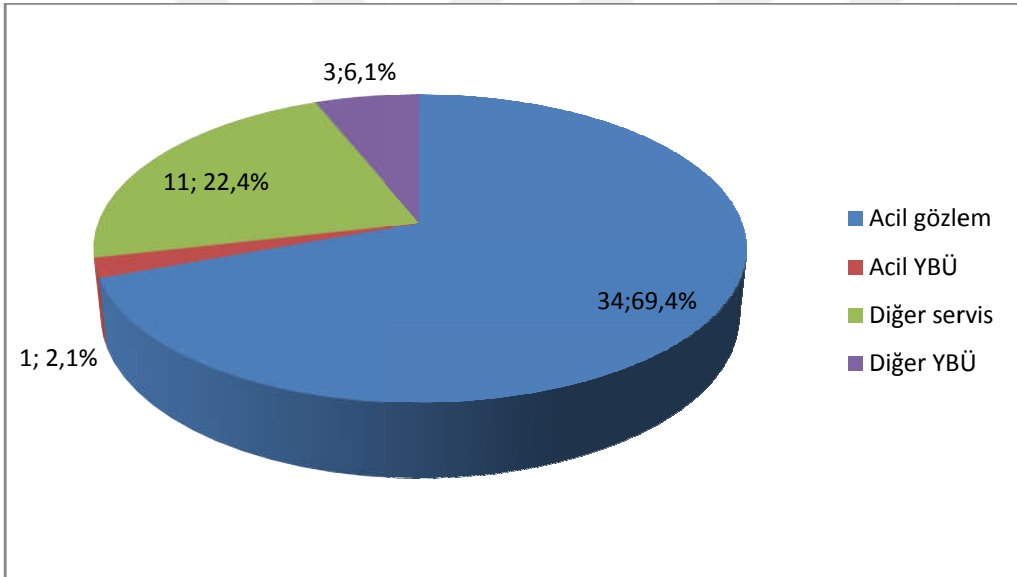
Vaka ve kontrol grubunun ilk başvuru anındaki acil servis sonlanımları, takip ve tedavi sonrası hastane sonlanımları arasındaki ilişkiler Tablo 4.8’de görülmektedir. Vaka ve kontrol grubunun acil servis sonlanım kategorileri ( $p<0,001$ ) anlamlı ilişkiye sahipken hastane sonlanım kategorileri gruplar arasında farklı değildi. Acil gözlem ünitesine alınan hasta sayısı kontrol grubunda yüksekti (%69,4; n=34). Ancak acil yoğun bakım ünitesi (YBÜ) (%16,3; n=8) ve diğer YBÜ’lerine (%32,7; n=16) yatırılan hastaların oranları vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (Şekil 4.4 ve 4.5). Her iki grupta da hastaların geneli (vaka grubunda %81,6; n=40, kontrol grubunda %87,7; n=43) şifa ile taburcu oldu (Şekil 4.6 ve 4.7). Kendi isteği ile taburcu olan, dış merkeze sevk edilen ve ex olan hasta sayıları 5’er kişiydi.

**Tablo 4.8 Vaka ve kontrol grubu acil ve hastane sonlanımları arasındaki ilişki**

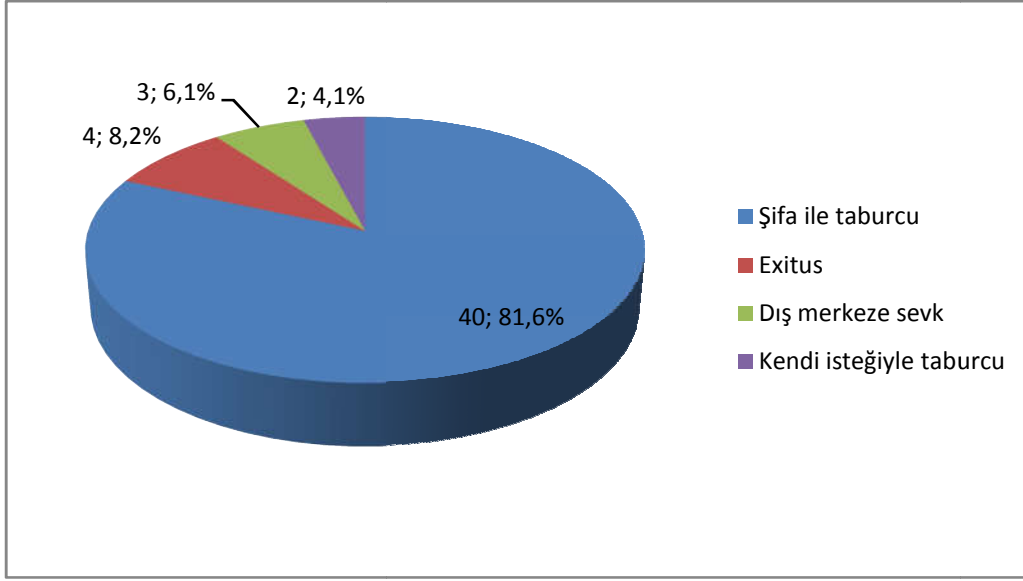
Özellik	Kategori	Tüm hastalar	Vaka	Kontrol	p
		N (%)	N (%)	N (%)	
Acil servis sonlanım	Acil gözlem	49 (%50)	15 (30,6) <sup>a</sup>	34 (69,4) <sup>a</sup>	<0,001*
	Acil YBÜ	9 (%9,2)	8 (16,3) <sup>b</sup>	1 (2,1) <sup>b</sup>	
	Diğer servis	21 (21,4)	10 (20,4)	11 (22,4)	
	Diğer YBÜ	19 (%19,4)	16 (32,7) <sup>c</sup>	3 (6,1) <sup>c</sup>	
Hastane sonlanım	Şifa ile taburcu	83 (%84,7)	40 (81,6)	43 (87,7)	0,799
	Exitus	5 (%5,1)	4 (8,2)	1 (2,1)	
	Dış merkeze sevk	5 (%5,1)	3 (6,1)	2 (4,1)	
	Kendi isteğiyle taburcu	5 (%5,1)	2 (4,1)	3 (6,1)	



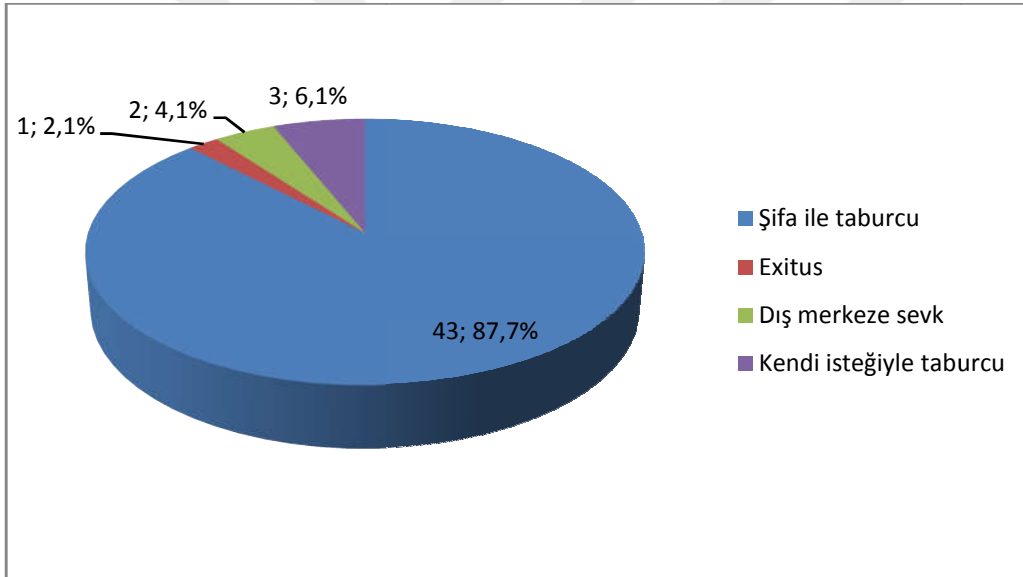
**Şekil 4.4 Vaka grubunun acil servis sonlanımı**



**Şekil 4.5 Kontrol grubunun acil servis sonlanımı**



**Şekil 4.6 Vaka grubunun hastane sonlanımı**



**Şekil 4.7 Kontrol grubunun hastane sonlanımı**

Hastaların YBÜ'leri ve hastanede kalış süreleri incelendiğinde (Tablo 4.9) PE olan vakaların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun süre YBÜ'de ve hastanede kaldıkları görüldü (her biri  $p < 0,001$ ). YBÜ'de kalma medyan değeri vakalar için 2 gün, kontrol grubu için 0 gün bulundu. Hastanede kalış süresi medyan değeri ise vaka grubunda 11 gün iken kontrol grubunda 1 gündü.

**Tablo 4.9 Vaka ve kontrol grubunun YBÜ ve hastanede kalış süreleri arasındaki ilişki**

Değişken	Vaka (n=49)	Kontrol (n=49)	p
	Med., min, maks	Med., min, maks	
YBÜ kalış	2; 0; 26	0; 0; 5	<0,001*
Hastane kalış	11; 0; 26	1; 1; 14	<0,001*

Vaka grubunun tamamına EKO yapılmış olup %40,8'inin (n=20) EKO'sunda sağ ventrikül yüklenme bulguları mevcuttu (Tablo 4.12). Yine vaka grubunda MV desteği açısından yalnızca 2 vakada (%4,1) MV desteği uygulandı (Tablo 4.10). Vaka grubunda başlangıç tedavisi olarak UFH, DMAH+varfarin, trombolitik ilaçlar kullanıldı. En yüksek oranda uygulanan tedavi protokolü DMAH+varfarin şeklinde idi (%79,6; n=39). Heparin tedavisi 6 hastaya (%12,2), trombolitik tedavi 4 hastaya (%8,2) uygulandı (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10 Vaka grubunda EKO'da yüklenme bulguları ve MV ihtiyacı**

	N (%)
Echo bulgusu	Yok 29 (59,2)
	Var 20 (40,8)
MV ihtiyacı	Yok 47 (95,9)
	Var 2 (4,1)
Başlangıç Tedavi	Heparin 6 (12,2)
	DMAH+Coumadin 39 (79,6)
	Trombolitik 4 (8,2)

Çalışmaya alınan vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların yaş değerleri gruplandırılarak 18-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 ve +91 şeklinde sekiz grupta toplandı. Her iki grupta da yaş grup sayıları benzer şekilde ve 61-90 yaş arasında daha fazla hasta sayısı (sırasıyla n=30, n=32) vardı (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11 Vaka ve kontrol grubunda yaş grupları**

	<b>Vaka (n=49)</b>	<b>Kontrol (n=49)</b>
<b>Yaş grupları</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
18-30	4 (8,16)	3 (6,12)
31-40	5 (10,2)	3 (6,12)
41-50	4 (8,16)	3 (6,12)
51-60	6 (12,24)	7 (14,28)
61-70	9 (18,36)	14 (28,57)
71-80	8 (16,32)	9 (18,36)
81-90	10 (20,4)	8 (16,32)
91 ve üstü	3 (6,12)	1 (2,04)

Yaş grupları ile komorbiditeler arasındaki ilişkiler incelendi. Vaka grubunda genel komorbidite hali ve HT, SVO ileri yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,006$ ). Yine vaka grubunda skorlamalardan PESI, sPESI ve erken mortalite risk değerlendirmesi ile yaş grupları arasında ileri yaş (61 ve üstü) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlendi ( $p<0,001$ ;  $p=0,003$ ;  $p=0,024$ ). Kontrol grubunda ise genel komorbidite ve Revised Geneva skorlamaları ileri yaş (61 ve üstü) gruplarında yine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdi ( $p=0,020$ ;  $p=0,001$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12 Yaş grupları ile vaka ve kontrol grubunun komorbidite ve skorlamalar arasındaki ilişkisi**

	Vaka (n=49)	Kontrol (n=49)
	<i>p</i>	<i>p</i>
Komorbidite	<b>&lt;0,001*</b>	<b>0,020*</b>
Malignite	0,826	0,421
HT	<b>&lt;0,001*</b>	0,274
KAH	0,034*	0,137
DM	0,135	0,694
SVO	<b>0,006*</b>	0,672
PE	0,803	.....
Well's	0,382	0,632
Revised Geneva	0,267	<b>0,001*</b>
PESI	<b>&lt;0,001*</b>	.....
sPESI	<b>0,003*</b>	.....
Erken mortalite riski	<b>0,024*</b>	.....

Erken mortalite riski dört grupta incelendi ve yalnızca vakalara ait olan gruba ait ölçümler karşılaştırıldı (Tablo 4.13). Yaş ortalaması gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı idi ( $p=0,038$ ). Adropin değerleri gruplar arasında değişkenlik gösterirken anlamlı farklılık hesaplanmadı ( $p=0,728$ ). Erken mortalite riski düşük olan vakalarda adropin değeri 419,24 ng/mL iken, orta düşük vakalarda 355,69 ng/mL, orta yüksek vakalarda 252,8 ng/mL, yüksek riskteki vakalarda ise 391,51 ng/mL idi. RBC, RDW, BUN ve troponin değerleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklı bulundu. Risk arttıkça RBC düşerken, RDW, BUN ve troponin riske paralel olarak artış gösterdi. SKB ve DKB ölçümleri orta ve yüksek düzey arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı ( $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). Yüksek riskli olan grupta değerler oldukça düşük bulundu. Nabız, solunum sayısı ve  $\text{satO}_2$  ölçümleri de gruplar arasında farklıydı ( $p=0,025$ ;  $p=0,009$ ;  $p=0,001$ ). Well's skoru risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,014$ ). Risk arttıkça Well's skoru artış gösterdi. Revised Geneva skoru da Well's ile paralellik gösterdi ancak gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. Her iki skor da düşük seviyeden orta yüksek seviyeye kadar artış gösteriyor ancak yüksek seviyede düşüş oluyordu. Yoğun bakım kalış

süreleri risk arttıkça artan bir eğilim gösterdi. Yüksek riskli seviyede süre medyanı 6 gündü. Hastane kalış süresindeki değişimler anlamlı bulunmadı.

**Tablo 4.13 Erken mortalite risk durumuna göre yaş, laboratuvar ve klinik değerler, risk skorlamaları, YBÜ’de kalış ve hastanede kalış sürelerinin tanımlayıcı ölçüleri**

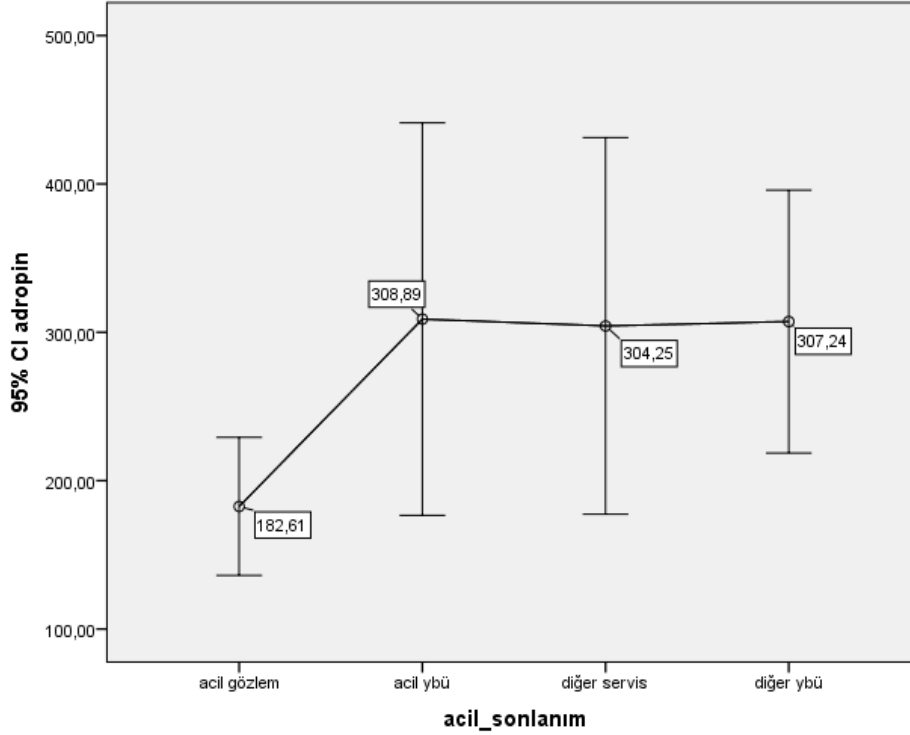
Erken mortalite riski	Düşük (n=9)	Orta düşük (n=18)	Orta yüksek (n=9)	Yüksek (n=13)	
Değişken	Ortalama±SS (Medyan, min, maks)				<i>p</i>
Yaş	44,67±19,7 <sup>a</sup>	64,94±20,93	72,11±17,37 <sup>a</sup>	64,15±23,33	<b>0,038*</b>
Adropin	419,24±306,09	355,69±221,32	252,8±89,17	391,51±266,21	0,728
WBC	10,71±2,45	10,42±3,44	9,81±5,42	11,22±2,63	0,839
Nötrofil	7,76±2,26	7,81±2,74	7,19±4,78	8,38±2,52	0,815
Lenfosit	1,99±0,81	1,61±0,87	1,66±0,79	2,19±2,12	0,610
N/L	4,52±2,11	5,84±2,97	5,08±3,32	6,54±4,35	0,612
RBC	4,99±0,57 <sup>a</sup>	4,68±0,6	4,31±0,94	3,82±1,24 <sup>a</sup>	<b>0,035*</b>
Hgb	13,68±2,72	13,47±2,21	12,67±2,63	10,75±3,42	0,075
Htc	39,84±5,76	39,46±5,56	36,6±7,3	32,99±10,4	0,153
RDW	14,04±1,93 <sup>a</sup>	14,78±2,95	15,47±2,41	17,09±3,28 <sup>a</sup>	<b>0,023*</b>
Platelet	204,89±40,12	269,33±152,54	184,67±80,19	211,15±112,53	0,237
MPV	10,96±0,93	10,44±0,87	10,37±0,77	10,38±1,13	0,571
BUN	29,22±7,54 <sup>a,b</sup>	35,38±13,5 <sup>c</sup>	39,48±11,33 <sup>a</sup>	52,17±21,09 <sup>b,c</sup>	<b>0,016*</b>
Kreatin	0,74±0,12	0,83±0,24	0,8±0,27	1,12±0,74	0,492
Sodyum	138,33±2,69	137,66±4,33	136,33±4,03	136,0±4,61	0,658
Potasyum	4,23±0,23	4,48±0,59	4,41±0,35	4,68±0,81	0,205
Troponin	0,01±0,001 <sup>a</sup>	0,05±0,13 <sup>b</sup>	0,22±0,27	0,57±1,01 <sup>a,b</sup>	<b>&lt;0,001*</b>
CK-MB	0,81±0,54	2,01±1,43	2,48±1,16	2,12±1,64	0,077
pH	7,44±0,05	7,46±0,04	7,5±0,05	7,4±0,18	0,100
PCO2	33,7±8,19	32,19±6,17	30,13±7,69	29,26±8,95	0,245
PO2	78,03±13,23	66,51±14,49	64,61±17,66	61,84±15,77	0,086
HCO3	22,73±2,76	22,05±3,56	23,29±3,78	19,17±4,33	0,128
Laktat	1,29±0,72	1,42±0,71	1,56±0,64	4,04±4,71	0,199
SKB	113,89±15,37	126,11±17,95 <sup>a</sup>	121,67±16,96 <sup>b</sup>	70±23,45 <sup>a,b</sup>	<b>&lt;0,001*</b>
DKB	70,56±14,67	74,44±9,06 <sup>a</sup>	70,0±12,5	46,15±17,1 <sup>a</sup>	<b>&lt;0,001*</b>
Nabız	86,0±10,04 <sup>a</sup>	92,55±17,18	113,44±18,04 <sup>a,b</sup>	87,92±38,97 <sup>b</sup>	<b>0,025*</b>
Vücut Isısı	37,01±0,67	36,78±0,61	37,38±1,07	36,88±0,86	0,407
SatO2	94±1,94 <sup>a</sup>	87,94±6,07	86,78±8,29	82,62±7,59 <sup>a</sup>	<b>0,001*</b>
Solunum	21,44±2,65 <sup>a</sup>	24,67±5,41	30,22±4,89 <sup>a</sup>	24,77±12,13	<b>0,009*</b>
Well’s	1,61±2,43 <sup>a,b</sup>	3,19±2,76	5,11±3,63 <sup>a</sup>	4,96±1,88 <sup>b</sup>	<b>0,014*</b>
Revised Geneva	5,11±2,89	6,56±3,99	8,56±4,9	6,46±2,88	0,202
YBÜ kalış	0; 0; 3 <sup>a</sup>	1; 0; 7	2; 0; 22	6; 0; 26 <sup>a</sup>	<b>&lt;0,001*</b>
Hastane kalış	10; 0; 19	12; 3; 21	9; 1; 22	11; 4; 26	0,762

Vaka grubunda ilk başvuruda acil servis sonlanımı durumlarına göre yaş, laboratuvar ve klinik değerlerinin karşılaştırmaları yapıldı (Tablo 4.14). Acil gözlem, acil YBÜ ve diğer YBÜ'lerine gönderilen hastaların yaş ortalamasının (sırasıyla 64; 75; 69), diğer servislere gönderilen hastaların yaş ortalamasından (40) yüksek olduğu görüldü. Acil gözlem altında bulunan vakalarda adropin değeri düşük iken (305 ng/mL) diğer servislere yönlendirilen vakalarda ortalama değer yüksekti (479 ng/mL). Acil veya diğer YBÜ'lerde kalan vakaların adropin değerleri 340 ng/mL civarında ve birbirine yakındı. Yoğun bakımlarda olan vakaların BUN değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,001$ ). Yine troponin, CKMB, kan gazında  $pCO_2$  ve  $HCO_3$  değerleri arasında da anlamlı farklılıklar vardı ( $p=0,001$ ;  $p=0,011$ ;  $p=0,015$ ;  $p=0,013$ ).  $SatO_2$  değerleri acil gözlem, acil YBÜ ve diğer YBÜ'ne yatırılan hastalarda anlamlı olarak düşüktü ( $p=0,047$ ). Diğer servislere yatırılan hastalar klinik olarak iyi durumdakilerdi.

**Tablo 4.14 Vakalarda acil servis sonlanımına göre yaş, laboratuvar ve klinik değerlerinin tanımlayıcı ölçüleri**

Vakalarda Acil Sonlanımı	Acil gözlem (n=15)	Acil YBÜ (n=8)	Diğer servis (n=10)	Diğer YBÜ (n=16)	
Değişken	Ortalama±SS				p
Yaş	63,6±21,51	74,75±9,45 <sup>a</sup>	40,3±17,08 <sup>a</sup>	68,69±21,37	<b>0,005*</b>
Adropin	305,17±247,75	341,15±152,03	479,84±323,13	339,7±179,93	0,251
WBC	11,52±3,02	9,04±3,77	10,49±3,72	10,5±3,59	0,538
Nötrofil	9,05±2,79	5,89±2,36	7,36±3,11	7,98±3,11	0,108
Lenfosit	1,53±0,76	2,55±2,64	2,03±0,8	1,66±0,86	0,356
N/L	6,77±2,84	4,77±3,76	4,01±1,92	6,04±3,89	0,116
RBC	4,58±0,68	3,74±1,38 <sup>a</sup>	5,11±0,59 <sup>a</sup>	4,25±0,84	<b>0,032*</b>
HgB	12,29±2,31	10,91±4,04	15,04±1,93	12,33±2,57	<b>0,019*</b>
Htc	36,91±5,95	32,69±12,12	42,69±4,63	36,57±6,9	0,057
RDW	16,26±3,5 <sup>a</sup>	15,76±2,36	13,0±0,84 <sup>a</sup>	15,87±2,88	<b>0,001*</b>
Platelet	222,6±96,26	206±132,91	212,5±44,02	249,19±159,84	0,774
MPV	10,69±0,61	10,9±0,89	10,3±0,61	10,26±1,29	0,343
BUN	39,03±16,15 <sup>a,b</sup>	45,23±15,01 <sup>a</sup>	24,62±4,66 <sup>a,b</sup>	46,24±17,57 <sup>b</sup>	<b>0,001*</b>
Kreatin	0,86±0,67	0,77±0,21	0,79±0,1	1,02±0,37	0,059
Sodyum	135,6±3,45	138,12±6,72	137,9±2,96	137,5±3,55	0,347
Potasyum	4,41±0,48	4,69±0,97	4,3±0,24	4,54±0,59	0,375
Troponin	0,03±0,03 <sup>b</sup>	0,04±0,03	0,02±0,04 <sup>a</sup>	0,56±0,87 <sup>a,b</sup>	<b>0,001*</b>
CK-MB	1,89±1,26	1,56±1,47	0,93±0,76 <sup>a</sup>	2,7±1,43 <sup>a</sup>	<b>0,011*</b>
pH	7,46±0,05	7,39±0,2	7,46±0,04	7,46±0,1	0,713
PCO2	33,13±6,09	34,1±10,57 <sup>a</sup>	34,08±8,21 <sup>b</sup>	26,49±4,34 <sup>a,b</sup>	<b>0,015*</b>
PO2	65,34±19,43	63,74±21,85	71,17±10,41	67,7±11,66	0,793
HCO3	23,89±3,25 <sup>a,d</sup>	19,2±4,51 <sup>a,b</sup>	23,16±3,0 <sup>b,c</sup>	19,8±3,28 <sup>c,d</sup>	<b>0,013*</b>
Laktat	1,45±0,7	4,24±5,36	1,33±0,69	2,17±2,41	0,516
SKB	118,67±20,39	90,63±46,79	120±20,55	99,69±27,48	0,077
DKB	67±13,73	55,63±29,21	75±12,69	62,81±13,41	0,246
Nabız	96,53±17,63	78,00±40,85	94,4±20,74	99,25±24,03	0,804
Vücut Isısı	36,82±0,68	37,04±0,96	36,99±0,85	37,04±0,82	0,940
SatO2	88,2±7,02	85,13±7,94 <sup>a</sup>	91,3±7,54 <sup>a,b</sup>	85,44±6,77 <sup>b</sup>	<b>0,047*</b>
Solunum sayısı	24,4±5,89	19,38±12,35	24,1±5,55	29,31±5,64	0,060

Vaka ve kontrol grubu hastalarının acil servis sonlanımına göre tamamı düşünüldüğünde adropin değerleri farklı bulundu. Acil gözlem altında bulunan hastalarda ortalama değer 182,61 ng/mL olurken diğer gruplarda 300 ng/mL'nin üzerindeydi (Şekil 4.8).



**Şekil 4.8 Hastaların tamamında acil sonlanımına göre adropin değerleri**

Vaka grubu içerisinde hastane sonlanımına göre yaş, laboratuvar ve klinik değerlerinin karşılaştırmaları yapıldı. Şifa ile taburcu olan vakalar büyük çoğunluğu oluşturmaktaydı (%80). Bu grupta adropin değeri 359,02 ng/mL olarak ölçüldü. Exitus olan hastalarda adropin değeri daha düşük ve 291,7 ng/mL idi. Başka merkeze sevk edilen hastalarda adropin değeri oldukça yüksek olup 475,33 ng/mL, kendi isteği ile taburcu olan hastalarda exitus olan hastalara yakın bir değer olan 293,4 ng/mL bulundu. Exitus olan hastalarda nötrofil değerleri diğer gruplara göre daha yüksek iken, Hgb ve Hct değerleri daha düşüktü ( $p=0,893$ ;  $p=0,587$ ;  $p=0,470$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15 Vakalarda hastane sonlanımına göre yaş, laboratuvar ve klinik değerlerinin tanımlayıcı ölçüleri**

Vakalarda Hastane Sonlanımı	Şifa ile taburcu (n=40)	Exitus (n=4)	Dış merkeze sevk (n=3)	Kendi isteğiyle taburcu (n=2)	
Değişken	Ortalama±SS (Medyan, min, maks)				<i>p</i>
Yaş	61,43±23,03	70,0±9,06	77,67±8,5	42±21,21	0,289
Adropin	359,02±235,61	291,7±130,55	475,33±377,48	293,4±275,77	0,935
WBC	10,31±3,42	12,05±4,98	12,87±2,36	9,4±2,4	0,519
Nötrofil	7,72±2,91	9,28±4,72	8,23±3,51	6,7±1,13	0,893
Lenfosit	1,66±0,86	2,13±1,43	4,03±3,8	1,65±0,35	0,654
N/L	5,81±3,32	5,61±4,08	4,52±4,25	4,07±0,19	0,861
RBC	4,54±0,8	3,4±1,57	4,1±1,37	5,15±0,78	0,213
Hgb	12,81±2,58	10,18±5,01	12,13±3,39	14,85±3,61	0,587
Htc	37,81±6,6	29,93±14,81	36,33±9,71	43,05±7,71	0,470
RDW	15,64±3,17	14,73±0,75	14,63±0,61	12,75±0,21	0,305
Platelet	238,55±126,17	141,75±30,71	189,33±49,17	211±15,56	0,095
MPV	10,44±0,96	10,88±1,26	10,67±0,47	10,85±0,35	0,786
BUN	38,14±15,33	44,45±18,88	54,03±32,81	33,95±3,18	0,666
Kreatin	0,91±0,47	0,76±0,33	0,87±0,3	0,69±0,11	0,580
Sodyum	137,42±4,1	137,25±3,3	132,0±2,64	138,0±4,24	0,163
Potasyum	4,43±0,55	4,33±0,69	5,3±0,66	4,5±0	0,175
Troponin	0,14±0,25	0,24±0,4	1,24±2	0,01±0	0,054
CK-MB	1,92±1,41	1,82±1,21	2,99±1,73	0,59±0,02	0,407
pH	7,46±0,07	7,38±0,25	7,42±0,21	7,43±0	0,482
PCO2	31±7,39	35,78±11,64	29,03±7,39	32,05±2,9	0,693
PO2	68,02±15,08	58,78±24,89	57,73±9,37	77,95±15,49	0,361
HCO3	21,97±3,66	20,98±6,3	18,33±4,96	21,25±1,77	0,660
Laktat	1,66±1,62	4,15±5,63	5,77±6,44	1,75±1,48	0,161
SKB	112,38±25,04	70±49,67	86,67±30,55	132,5±10,61	0,061
DKB	68,38±13,65	38,75±27,2	60±20	67,5±31,82	0,076
Nabız	97,12±20,7	76,5±51,59	80,0±44,93	86,5±10,6	0,806
Vücut Isısı	36,98±0,82	37,13±0,99	36,8±0,35	36,5±0,14	0,836
SatO2	87,83±7,37	82,5±9,18	85,67±5,51	92±2,83	0,370
Solunum sayısı	26,28±5,98	21,25±14,22	19±16,82	19±1,41	0,376

Vaka ve kontrol grubu hastaların tamamında cinsiyet, komorbidite ve klinik skorlamalarına göre adropin ölçümleri karşılaştırıldı ve analizleri gerçekleştirildi (Tablo 4.16). Cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,394$ ). Erkeklerde biraz daha yüksek ortalama hesaplandı. Tüm komorbidite durumlarının varlığında adropin değerleri yüksekti. HT, SVO ve

geçirilmiş PE öyküsü olan hastalarda adropin değerleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti (p=0,032; p=0,032; p=0,058) (Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11). Well's skorlama gruplarına göre adropin değerleri oldukça farklıydı (p<0,001). Orta ve yüksek grup değerleri birbirine yakinken, düşük ve orta grup arasındaki karşılaştırma sonucu anlamlı bulundu (p<0,001) (Şekil 4.12).

**Tablo 4.16 Vaka ve kontrol grubunun tamamında cinsiyet, komorbidite durumları ve klinik skorlamalarına göre adropin ölçümlerinin karşılaştırmaları**

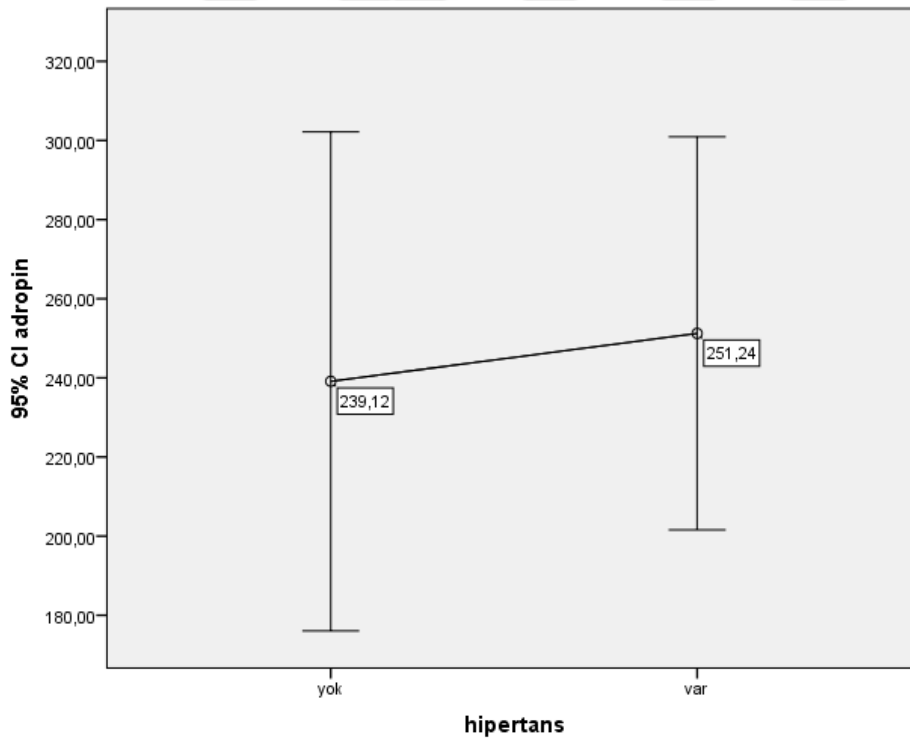
	Adropin değeri (ng/mL)		p
		Ortalama±SS	
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	233,77±156,43	0,394
	<i>Erkek</i>	255,09±243,61	
Malignite	<i>Yok</i>	237,00±199,78	0,408
	<i>Var</i>	271,67±221,50	
HT	<i>Yok</i>	239,12±233,22	<b>0,032*</b>
	<i>Var</i>	251,23±161,36	
KAH	<i>Yok</i>	235,03±195,25	0,138
	<i>Var</i>	270,47±228,36	
DM	<i>Yok</i>	232,91±176,47	0,978
	<i>Var</i>	274,74±264,58	
SVO	<i>Yok</i>	238,69±210,72	<b>0,032*</b>
	<i>Var</i>	289,81±137,85	
PE	<i>Yok</i>	237,94±202,00	<b>0,058**</b>
	<i>Var</i>	365,12±225,65	
Well's skoru	<i>Düşük</i>	201,02±187,00 <sup>a</sup>	<b>&lt;0,001*</b>
	<i>Orta</i>	314,20±167,95 <sup>a</sup>	
	<i>Yüksek</i>	365,00±330,08	
Revised Geneva skoru	<i>Düşük</i>	206,46±218,85	0,094
	<i>Orta</i>	252,02±182,59	
	<i>Yüksek</i>	325,53±343,23	

\*\* : p=0,058 fakat sınırda bir değer olduğundan ve ortalama farkı büyük olduğundan gruplar arasında anlamlı fark var şeklinde düşünülebilir.

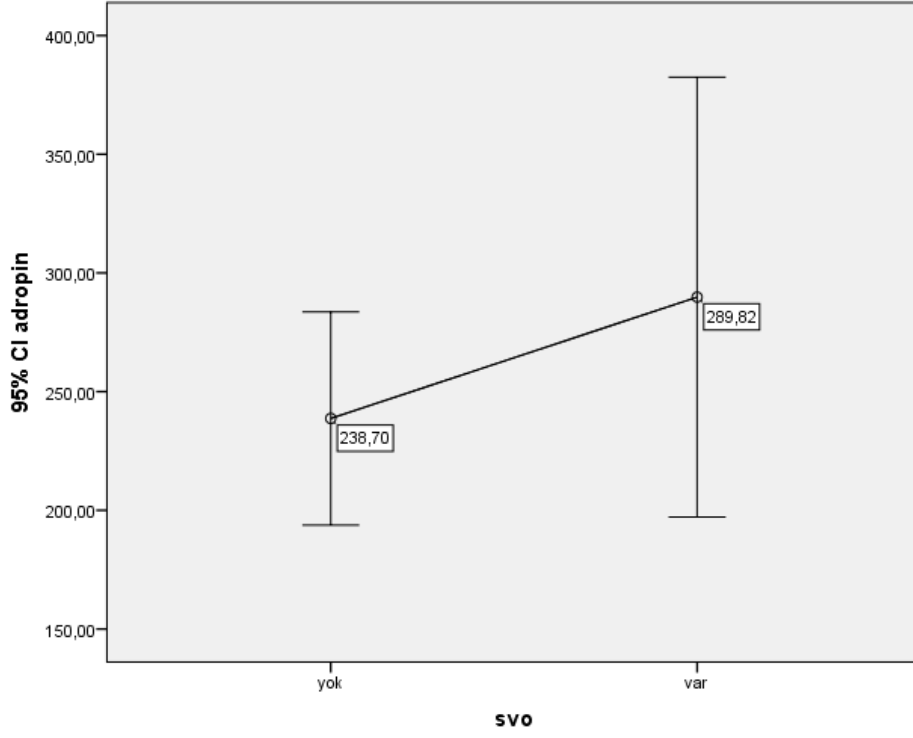
Vaka grubunda komorbiditesi olan ve olmayanlarda adropin değerleri Tablo 4.17'de gösterilmiştir. Yapılan analiz sonucunda adropin değeri malignitesi olanlarda yüksek (p=0,602), HT'ü olanlarda yüksek (p=0,258), KAH'ı olanlarda düşük (p=0,717), DM'ü olanlarda yüksek (p=0,111), SVO geçirenlerde düşük (p=0,700) bulundu.

**Tablo 4.17 Vaka grubunda komorbiditelerine göre adropin değerleri**

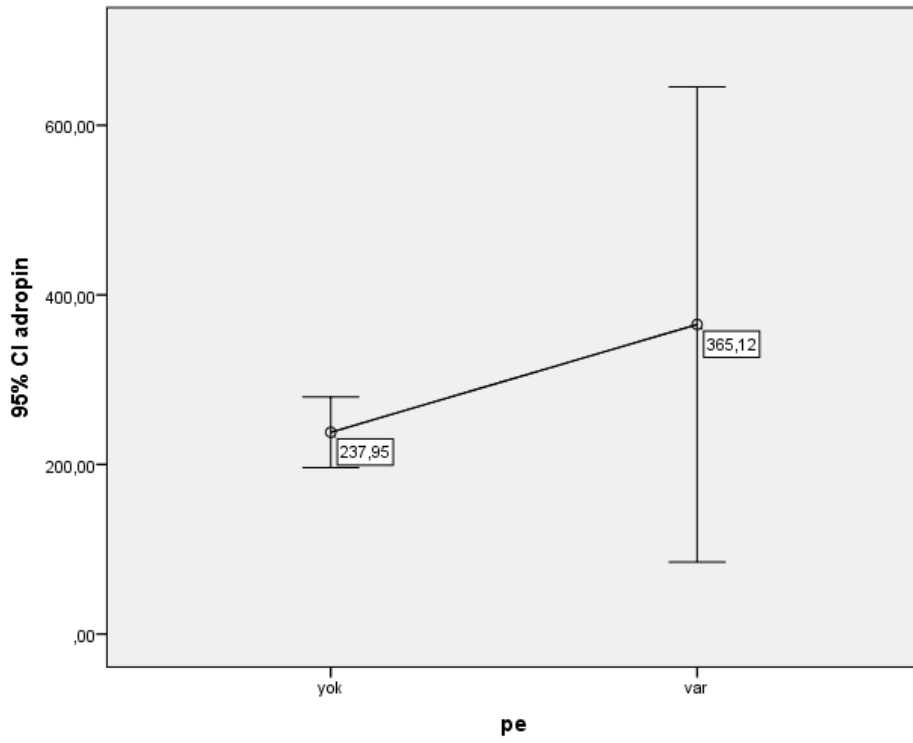
		Adropin değeri (ng/mL)	
		Ortalama±SS	<i>p</i>
Malignite	<i>Yok</i> (n=36)	354,61±239,52	0,602
	<i>Var</i> (n=13)	367,26±230,45	
HT	<i>Yok</i> (n=24)	350,17±218,60	0,258
	<i>Var</i> (n=25)	379,57±283,38	
KAH	<i>Yok</i> (n=36)	379,57±283,38	0,717
	<i>Var</i> (n=13)	323,76±200,58	
DM	<i>Yok</i> (n=37)	323,76±200,58	0,111
	<i>Var</i> (n=12)	463,43±304,39	
SVO	<i>Yok</i> (n=41)	380,38±295,28	0,700
	<i>Var</i> (n=8)	336,45±160,11	



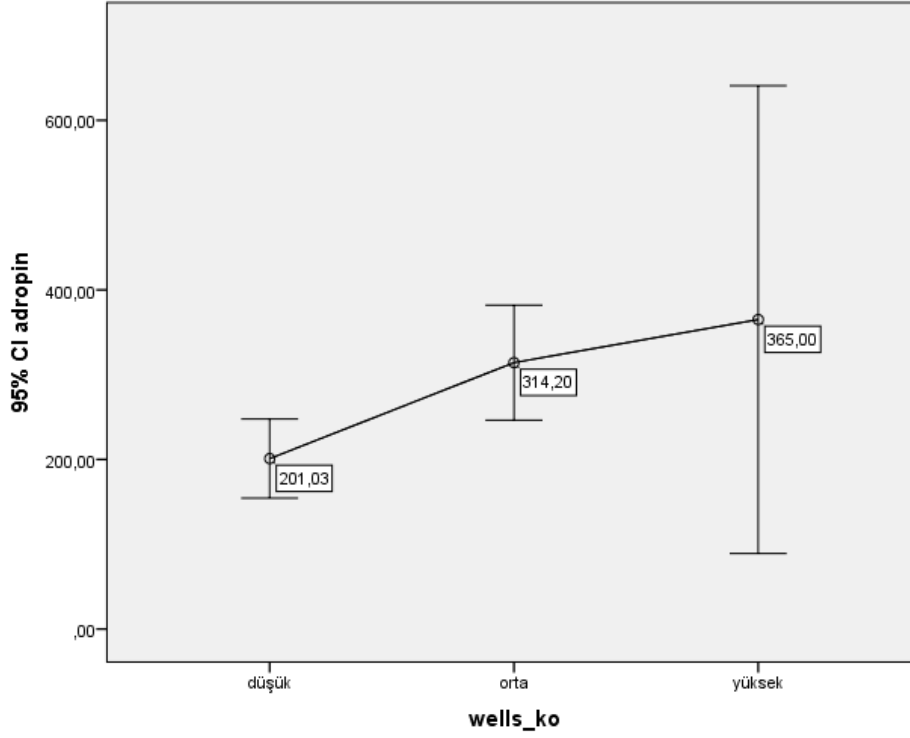
**Şekil 4.9 Hipertansiyon durumuna göre adropin değerleri**



Şekil 4.10 SVO durumuna göre adropin değerleri

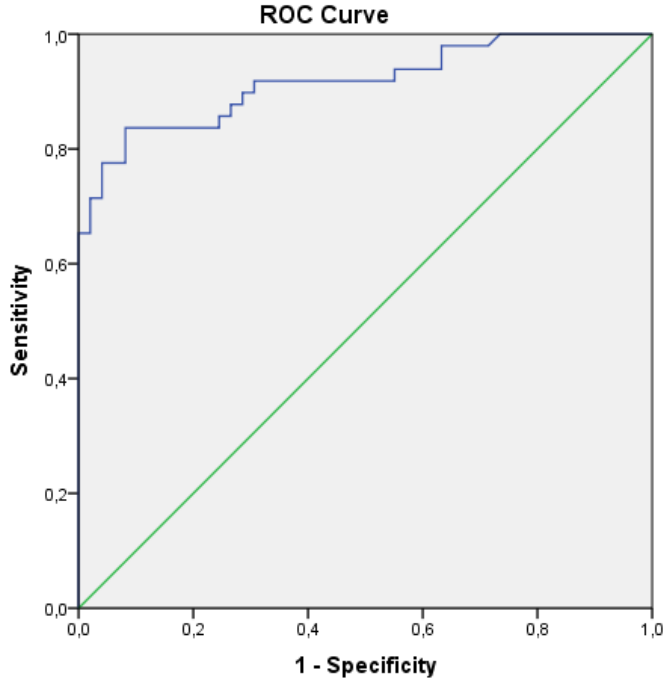


Şekil 4.11 PE varlığına göre adropin değerleri



**Şekil 4.12 Well's skorlama gruplarına göre adropin ortalamaları**

Adropin ortalamaları vaka ve kontrol grupları arasında farklı bulunduğu için adropinin PE için ayırıcı tanı özelliği olup olmadığı ROC analizi ile test edildi. Yapılan analiz sonucunda ROC eğrisi altında kalan alanın oldukça yüksek ve anlamlı olduğu görüldü (AUC=0,917 (%95 CI: 0,861-0,973);  $p < 0,001$ ). Böylece cut-off değeri hesaplandı. Duyarlılık ve özgüllüğün toplamının maksimum olduğu değere karşılık gelen adropin değerinin 196,60 ng/mL olduğu görüldü (Şekil 4.13).



Diagonal segments are produced by ties.

**Şekil 4.13 Vaka/kontrol gruplarına ait adropin ROC eğrisi**

Cut-off değerine göre adropin değerleri yeniden kodlanarak test (+) ve test (-) kategorileri oluşturuldu. Vaka ve kontrol grupları ile test kategorileri arasında çapraz tablo oluşturuldu ve ayırıcı tanı geçerlik oranları hesaplandı. Buna göre aşağıdaki değerler elde edildi:

Duyarlılık (Sensitivity)	%83,67
Özgüllük (Specificity)	%91,83
Pozitif prediktif	%91,11
Negatif prediktif	%84,90
Doğruluk	%87,75
Yanlış negatif	%16,32
Yanlış pozitif	%8,16

## 5. TARTIŞMA

PE çoğunlukla derin bacak venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter dallarını tıkaması sonucu oluşan, genellikle DVT'nin bir komplikasyonudur. Nonspesifik ve değişken klinik belirtileri nedeni ile ve eşlik eden hastalık varlığında tanı gecikebilir. PE tanısız yöntemlerdeki gelişmelere rağmen; özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için tanı ve tedavideki gecikmelerden dolayı morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Günümüzde birçok tanı yöntemi bulunmasına rağmen PE halen klinisyen için önemli bir tanı problemi teşkil etmektedir. Tanı konduktan sonraki süreçte farklı tedavi modaliteleri ve prognoz tayininde, mortaliteyi öngördürmede kullanılan testler oldukça yetersizdir. PE tanısını hızlı bir şekilde koymak için günümüzde çok çeşitli markerlarla çalışmalar yapılmıştır. Ama çoğu marker birçok hastalıkla ilişkili olduğu için sensitivite ve spesifitesi yeterli değildir. PE nedeniyle ölen hastaların çoğunda PE'den şüphelenilmemekte, buna karşın PE tanısı ile değerlendirmeye alınan olgularda ise PE saptanmamaktadır. Amerika'da tüm PE olgularının ancak % 30'una tanı konarak tedavi edildiği bildirilmektedir (111). Bu nedenle tanısız doğruluğu yüksek, yeni biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır. Tanıda yüksek özgüllüğe sahip biyobelirteçler, klinisyene erken risk sınıflandırılması yapabilmeyi ve uygun tedaviyi başlama olanağı sağlar.

Biz bu çalışmamızda, akut PE tanısında önemli olabilecek yeni biyokimyasal belirteç olan adropin'in PE ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

PE tüm yaş gruplarında görülebilmesine rağmen yaşla birlikte insidansın arttığı bir hastalıktır. Özellikle 45 yaş üzerinde sıklığı artmakta, 80 yaş civarında ise 45 yaş ve altına göre 10 kat fazla görülmektedir (112). Silverstein ve ark tarafından 25 yıllık süreçte 2218 hasta ile yapılmış olan retrospektif bir çalışmada ortalama yaş  $61.7 \pm 20.4$  yıl olarak bildirilmiştir (4). Tsai ve ark tarafından VTE insidansı ve risk faktörlerinin araştırmaya yönelik olarak 19.293 hasta ile yapılmış çalışmada yaş ortalamasının 59 yıl olduğu belirlenmiştir (5). Carson ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada 399 PE'li hastanın % 81.7'si 40 yaş ve üzerinde bulunmuştur (113). Bizim çalışmamızda ise PE hastalarının yaş ortalaması  $62,32 \pm 22,04$  olup, %81,64'ü (n=40) 40 yaş üzerinde, %61,24'ü (n=31) 60 yaş üzerinde bulunmuştur. Yaş açısından verilerimizin literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Literatürde PE'nin her iki cinste de benzer oranlarda görüldüğü belirtilmektedir. Silverstein ve arkadaşları tarafından doğurganlık çağındaki kadınlarda VTE oranları biraz daha fazla olmakla beraber tüm yaş gruplarında erkek/kadın oranını erkeklerde hafifçe fazla olmak üzere 1.2/1 olarak bildirilmiştir (4). Tsai ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada VTE oranlarının erkeklerde biraz daha fazla olduğunu bulmuşlardır (5). Carson ve arkadaşları ise 399 PE hastası ile yapılan çalışmada erkek hasta oranı %53.6 olarak bulmuştur (113). Bizim çalışmamızda incelenen PE hastalarının %46.9'u erkek, %53.1'i kadın hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamızda literatürde olduğu gibi her iki cinste benzer oranda PE gözlenmiştir.

İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80 bulunmuştur. PE riski ise %10 kadardır (114). DM hastalarında da PE riski yüksektir (5, 115). Kanser olan hastalarda çeşitli faktörlere bağlı PE görülme sıklığı artmış bulunmaktadır. Aujesky ve arkadaşlarının çalışmalarında PE olan hastaların %19,9'unda kanser olduğunu bildirmişlerdir (76). Çalışmamızda PE hastalarında eşlik eden komorbidite durumlarına baktığımızda; malignite %26,5, HT %51, KAH %26,5, DM %24,5, SVO %16,3, PE %10,2 oranında olmak üzere bulgularımız literatürle uyumlu idi. Çalışmamızın demografik özellikleri ve eşlik eden komorbiditeleri değerlendirildiğinde vaka ve kontrol grubunda benzer özelliklere sahip olduğu görüldü.

Tedavi edilmemiş olgularda PE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer (116). Prospektif kohort çalışmalarına göre, PE için akut olgularda ölüm oranı % 7 ile 11 arasında değişmektedir (117). Hastane içi ölümlerin ise % 10'unun sebebi PE olduğu bildirilmektedir (25). Bizim çalışmamızda da tedavi edilmiş olgularda hastane içi mortalite oranı %8,2 (n=4) olmak üzere literatürle uyumlu bir seyir göstermektedir.

Kardiyak biyomarkerlar ile mortalite ilişkisine bakıldığında; Jimenez ve arkadaşlarının çalışmasında 318 hemodinamik stabil olguda Tn I ve 30 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Fatal seyreden olgularda, hastalığın ciddiyeti (PESI kullanılarak belirlenmiş) ve Tn I düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (118). Mehta ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel bir çalışmada ise Tn I düzeyi artan ve normal olan olgular kıyaslandığında, artan Tn I düzeylerine sahip olgularda SKB'nın önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada EKO ile değerlendirilen sağ ventrikül disfonksiyonu, Tn I düzeyi artan hastalarda daha sık saptanmıştır (119). PE olgularının yaklaşık %30-40'ında

sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır (120). Çalışmamızda vakalar erken mortalite risk değerlendirilmesine alınmış ve tanı sonrası Tn I değerlerine bakıldığında Tn I düzeyi düşük ve orta düşük risk grubunda 0,06 ng/mL'nin altında, orta yüksek ve yüksek risk grubunda ise sırasıyla 0,22 ng/mL ve 0,57 ng/mL ortalama ile yüksek bir değerde bulunmuştur. Yine çalışmamızda vaka grubunda PE tanısı kesin olan hastalarda EKO'da %40,8 hastada sağ ventrikül yüklenme bulguları tespit edilmiştir. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalar ile benzerdir. Ayrıca çalışmamızın fizik muayene değerlendirmelerinde PE hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilen SKB ve DKB değerleri yine literatürle uyumlu seviyelerdedir.

Vasküler dolaşımın sağlanmasında endotel önemli bir role sahiptir. Bozulmuş bir endotel sonucu gelişen ateroskleroz zemininde inflamatuvar, metabolik, infeksiyöz hastalıkların gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur (99). Adropin'in endotel fonksiyonunun düzenlenmesi ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (96, 100). Yine diğer bir çalışmada adropinin endotel disfonksiyonu belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (98). Son çalışmalar göstermektedir ki düşük adropin düzeyi hayvan ve insan deneylerinde metabolik hastalıklar ve endotel disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur. (104, 106, 107). Bizde çalışmamızda PE patogenezindeki endotel hasarından yola çıkarak daha çok kalp damar hastalıklarından etkilenen endotel kaynaklı olan adropinin değerlerini çalışmayı amaçladık.

Marczuk N. ve arkadaşlarının adropinin fizyolojik ve patofizyolojik rolünü araştırdığı bir çalışmada adropinin salgılanması ve düzenlenmesinin tartışmalı olduğunu, adropinin beyin, serebellum, karaciğer, böbrek, kalp, pankreas, ince bağırsak, endotel hücreleri, kolostrum, süt gibi çeşitli dokulardan ve vücut sıvılarından tespit edildiğini belirtmişlerdir (121).

Plazma adropin seviyesinin KY olan hastalarda KY'nin şiddeti ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (102). Yapılan bir çalışmada diyabetik olan ve diyabetik olmayan koroner aterosklerozlu hastalarda dolaşımdaki düşük adropin seviyelerinin koroner aterosklerozun gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu ve bir ateroskleroz göstergesi olarak görülebileceğini ifade etmişlerdir (97). Aydın ve arkadaşları kalp kası hücreleri hasarı sonrasında kana adropin salındığını öne sürmüşler (103). Yine bir çalışmada adropinin umbilikal ven ve koroner arter endotel hücrelerinden salındığı, eNOS'ni ayarladığı gösterilmiş ve adropinin potansiyel bir endotel koruyucu olduğunu iddia edilmiştir (104). Aydın S. ve

arkadaşlarının 2016'da yaptığı çalışmada ise kardiyak enzim değerlerinin pozitif olduğu akut koroner sendromlu hastalarda adropin, troponin I, CK ve CK-MB düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kardiyak troponin, CK-MB düzeylerine ek olarak serum adropin seviyesinin de AKS'da teşhis için potansiyel bir belirteç olabileceğini söylemişlerdir (122). Giderek artan kanıtlar adropinin kardiyovasküler fonksiyonlar için güçlü bir düzenleyici olduğu patogenezinde yer aldığını ortaya koymaktadır (123). Diğer bir çalışmada adropinin hipertansiyon için bağımsız bir belirleyici olduğu ve endotel fonksiyonunu koruyarak kan basıncını etkileyebildiğinden bahsedilmiştir (124). 116 stabil KAH olan ve 116 KAH olmayan grupla yapılan bir çalışmada düşük serum adropin seviyesinin stabil KAH için önemli bir belirleyici olduğu belirtilmiştir (125). Çalışmamızda da literatürleri destekler şekilde vaka grubunda KAH özgeçmiş olanlarda adropin değerleri daha düşük bulundu.

Serum adropin seviyesinin DM olan hastalarda daha yüksek bulunduğu ve DM olan hastalarda koroner aterosklerozun yeni bir belirleyicisi olduğunu gösterilmiştir (126). Çalışmamızda vaka grubunda DM özgeçmiş olanlarda adropin değerleri literatürü destekler nitelikte yüksek bulundu.

Bizim çalışmamızda incelenen 49 PE'li hastanın ortalama adropin değeri  $357,96 \pm 234,71$  ng/mL iken kontrol grubunda yer alan hastaların ortalama adropin değeri  $130,90 \pm 51,44$  ng/mL olarak belirlenmiştir. Serum adropin değeri PE hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ ) bir sonuç elde edilmiştir.

Çalışmamızın akut PE hastalarında, hastane içi mortalite sadece %8,2 ( $n=4$ ) olgudur ve çalışma uzun dönem mortalite araştırmak üzere dizayn edilmemiştir.

Bu nedenlerden dolayı, literatür çalışmaları da dikkate alınarak adropin düzeylerinin, PE için tanısal bir biyokimyasal marker olabileceğini; bu konuda yapılacak geniş kapsamlı çalışmaları hak ettiğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda Akut PE hastalarında adropin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu veriler sonucunda adropin akut PE hastalarının tanısında önemli bir biyokimyasal marker olarak yerini alabilir. Akut PE hastalarında mortalitenin, morbiditenin ve gereksiz sağlık harcamalarının azaltılması için adropin gibi Akut PE’de tanıya ışık tutacak, tedaviye hızlı erişim sağlayacak daha geniş kapsamlı biyomarker çalışmalarının desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Smith TP. Pulmonary embolism; what's wrong with this diagnosis? *AJR* 2000; 174:1489-1497.
2. Sheares KK. "How do I manage a patient with suspected acute pulmonary embolism?" *Clin Med* 2011;11(2):156-159.
3. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism, *Circulation* 2003;107(Suppl 1):14-8.
4. Silverstein MD, Heit JA, et al. "Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study." *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-593.
5. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002;162:1182-1189.
6. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age and gender specific familial risks for venous thromboembolism: A nation wide epidemiological study based on hospitalization in Sweden. *Circulation* 2011;124:1012-1020.
7. Sorensen HT, Riis AH, Diaz LJ, et al. Familial risk of venous thromboembolism: A nation wide cohort study. *J Thromb Hameost* 2011;9:320-324.
8. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007;131:517-523.
9. Launis BK, Graham BD. Understanding and preventing deep venous thrombosis and pulmonary tromboembolism. *AACN Clin Issues* 1998;1:91-99.

10. Carvalho ACA. Hemostasis and thrombosis. In: Schiffman FJ, ed. Hematologic pathophysiology. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998;161-244.
11. Işıksoy S. Normal Hemostazis ve Venöz Trombüs Oluşumu. İçinde: Metintas M, ed. Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları 2001;43-63.
12. Guyton AC, Hall JE (Çeviren: Çavuşoğlu HN, Yeğen BC, Aydın Z, Alican İ). Tıbbi Fizyoloji. 9. baskı. İstanbul, 1996;463-469.
13. Riedel M. Venous Tromboembolic Disease, Acute Pulmonary Embolism, Pathophysiology, Clinical Presentation and Diagnosis. Heart. 2001;85: 229-240.
14. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. Am J Cardiol 1971;28(3):288-294.
15. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: Left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. J Am Coll Cardiol 2008;51(7):750-757.
16. Stratmann G, Gregory GA. "Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism" Anesth Analg 2003;97(2):341-354.
17. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008;358:1037-1052.
18. Sandler DA, Martin JF. "Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis?" J R Soc Med 1989;82(4):203-205.
19. Elias A, Colombier D, et al. "Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism." Thromb Haemost 2004;91(1):187-195.

20. Ogren M, Bergqvist D, et al. "Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies." *Eur Heart J* 2005;26(11):1108-1114.
21. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-619.
22. Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.
23. Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism *Phlebology* 2012;27:2;45.
24. Hansson P, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. "The Study of Men Born in 1913". *Arch Intern Med* 1997;157:1665-1670.
25. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44:62-69.
26. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715-722.
27. Spitzer WO, Lewis MA, et al. "Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women." *BMJ* 1996;312(7023):83-88.
28. Ronsdorf A, Perruchoud AP, et al. "Search for occult malignancy in patients with deep venous thrombosis. Results of a retrospective cohort study." *Swiss Med Wkly* 2003;133(41-42):567-574.
29. Tapson VF, Fuster V, Alexander RW, et al. Pulmonary Embolism. In: Hurts's *The Heart* (10th ed). Vol 2. New York, McGraw-Hill Co, 2001;1625-1643.

30. Hansson P, Sorbo J, Erikson H, et al. Recurrent Venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis. *Arch Intern Med*.2000;160:769-774.
31. Jeffrey LC, Kelley AM, Duff A, et al. The Clinical Course of Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 1992;326:1240-1245.
32. Anderson FA, Wheeler Jr. HB, et al. "A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study." *Arch Intern Med* 1991;151(5):933-938.
33. Goldhaber SZ, Grodstein F, et al. "A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women." *JAMA* 1997;277(8):642-645.
34. Winter JH, Buckler PW, et al. "Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease." *Thorax* 1983;38(8):605-608.
35. Anderson FA, Spencer Jr. FA. "Risk factors for venous thromboembolism." *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):9-16.
36. West J, Goodacre S, et al. "The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis." *QJM* 2007;100(12):763-769.
37. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med*. 2007;120:871-879.
38. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force For The Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of The European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-2315.

39. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.*2001;135:98-107.
40. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-970.
41. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974–979.
42. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology* 1993;189:133-136.
43. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spinal computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003;24:29-38.
44. Geibel A, Zehender M, Kaser W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25:843-848.
45. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-871.
46. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
47. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation* 2003;108:2726-2729.

48. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85:628-634.
49. Stefano G, Iacopo O, Paolo C, et al. Short Term Clinical Outcome of Patients with Acute Pulmonary Embolism, Normal Blood Pressure, and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-2822.
50. Qaseem A, Snow V, et al. "Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians." *Ann Intern Med* 2007;146(6):454-458.
51. Schoepf UJ, Holzkecht N, et al. "Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT." *Radiology* 2002;222(2):483-490.
52. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, et al. "Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism." *Circulation* 2004;109(18):2160-2167.
53. Russo V, Piva T, et al. "Multidetector CT: a new gold standard in the diagnosis of pulmonary embolism? State of the art and diagnostic algorithms." *Radiol Med* 2005;109(1-2):49-61; quiz 62-43.
54. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990;97:23-26.
55. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi - detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-2327.
56. Davidson BL, Lacrampe MJ. "Why can't magnetic resonance imaging reliably diagnose pulmonary embolism?" *Ann Intern Med* 2010;152(7):467-468.

57. Fishman AP. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. Fourth Edition, Volume 2, 2009;1423-1447.
58. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology*. 1999;210:353-359.
59. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:139-143.
60. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;115:203-208.
61. Stein PD, Hull RD, 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.
62. Di Nisio M, Squizzato A, et al. "Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review." *J Thromb Haemost* 2007;5(2):296-304.
63. TTD, Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Eylül 2010; Cilt 10, Ek 11.
64. Giannitsis E, Müller-Bardoff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102; 211-217.
65. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez OP, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988;9:534-540.
66. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263-1268.

67. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-1636.
68. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides- relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998;280:1983-1984.
69. Stein BC, Levine RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135: 914-923.
70. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. *Circulation* 2007;116:427-433.
71. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med* 2005;99:1286-1291.
72. Kucher N, Printzen G, Goldhaber S. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545-2547.
73. Cavallazi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Medicine* 2008;34:2147-2156.
74. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, et al. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart. *Intern Emerg Med* 2008;3:9-16.
75. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *EurHeart J* 2014;35:3033-3069.
76. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1041-1046.

77. Masotti L, Righini M, Vuilleumier N, Antonelli F, Landini G, Cappelli R, et al. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: Focus on clinical aspects, imaging and biomarkers. *Vascular Health and Risk Management*. 2009;5:567-575.
78. Wood K. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
79. Kucher N, Goldhaber S. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:28-32.
80. Layish D, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997;111:218-224.
81. Tanus-Santos J, Theodorakis M. Is there a place for inhaled nitric oxide in the therapy of acute pulmonary embolism? *Am J Respir Med* 2002;1:167-176.
82. Dias-Junior C, Montenegro M, Florencio B, Tanus-Santos J. Sildenafil improves the beneficial haemodynamic effects of intravenous nitrite infusion during acute pulmonary embolism *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;103:374-379.
83. Dias-Junior C, Vieira T, Moreno HJ, et al. Sildenafil selectively inhibits acute pulmonary embolism induced pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:1816.
84. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:163-169.
85. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guidelines (8th edition). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008;133:454-545.
86. ACCP; Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines *Chest* 2012;141(Suppl):7-47.

87. Bahandari M, Hirsh J, Weitz J, et al. The effects of Standard and low molecular weight heparin on bone module formation in vitro. *Thromb Haemost* 1998;80:413-417.
88. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-881.
89. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Low molecular- weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010;19:3-12.
90. ACCP; Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines *Chest* 2012;141(Suppl):152-184.
91. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014;275:1-11.
92. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003;24:73-91.
93. Jaff MR, McMurtry MS, 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):1788-1830.
94. TTD, Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2015.
95. Gordon L. Yung, P.F.F. Pulmonary Thromboembolic Disease. *Fishman's pulmonary Diseases and Disorders*, 2008. 2: p. 1423-1447.
96. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Suttan GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab* 2008;8:468-481.

97. Lingzhen W, Jun Fang, Lianglong Chen, Ziwen Zhao, Yukun Luo, Chaogui Lin and Lin Fan. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014 May;52(5):751-758.
98. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 2013;61:1161-1164.
99. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003;108:2054-2059.
100. Kumar KG, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1394-1402.
101. Abizaid A, Gao Q, Horvath TL. Thoughts for food: brain mechanisms and peripheral energy balance. *Neuron* 2006;51:691-702.
102. Wenlin L, Xiaosong G, Yongwen Q, Xing Z. Elevated Plasma Levels of Adropin in Heart Failure Patients. *Intern Med*, 2011;50:1523-1527.
103. Aydın S, Kuloğlu T, Kalaycı M, Yılmaz M, Çakmak T, Eren N. *Peptides* 2014;58:91-97
104. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010;122(Suppl):185-192.
105. Celik E, Yılmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoğlu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2013:1-6.
106. Ganesh KK, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1394-1402.

107. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, et al. Low circulating adipon concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3783-3791.
108. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol*. 2006;(176 Pt1):1-40.
109. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug; 15(8): 1983-1992.
110. Roquer J, Segura T, Serena J, Castillo J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1:25-37.
111. Morgenthaler TI, Ryu JH. "Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital." *Mayo Clin Proc* 1995;70(5): 417-424.
112. Courtney DM, Kline JA, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Nordenholz KE, et al: Clinical features from the history and physical examination that predict the presence or absence of pulmonary embolism in symptomatic emergency department patients: results of a prospective, multicenter study. *Ann Emerg Med* 2010; 55(4):307-315.
113. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-1245.
114. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.
115. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005;128:3568-3571.
116. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-270.

117. Kearon C. "Natural history of venous thromboembolism." *Circulation* 2003;107(23 Supp 11): 22-30.
118. Jimenez D, Diaz G, Molina J, et al. Troponin I and risk stratification of patients with acute non massive pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2008;31:847-853.
119. Mehta NJ, Jani K, Khan IA, et al. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac Troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2003;145:821-825.
120. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008;133:358-362.
121. Marczuk N, Cecerska-Heryc E, Jesionowska A, Dolegowska B. *Postepy Higieny i Medycyny Doświadczalnej.* 2016 Sep 26;70(0):981-988.
122. Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, et al. *Cardiovasc J Afr.* 2016 May;27:1-8.
123. Li L, Xie W, Zheng XL. et al. *Clinica Chimica Acta.* 2016 Jan 30;453:107-113.
124. Gu X, Li H, Zhu X. et al. *Medicine Baltimore.* 2015 Oct; 94(40):1712.
125. Zhao LP, Xu WT, Wang L. et al. *Heart, Lung and Circulation* 2015 Oct; 24(10):975-979.
126. Wu L, Chen L, Zhao Z. et al. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2014 May;52(5):751-758.