



Pulmoner Embolide Şiddet ve Prognozun Değerlendirilmesi

Evaluation of Severity and Prognosis of Pulmonary Embolism

Talat Kılıç

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Turkey

ABSTRACT

Although technology of diagnosis and treatment continues to improve, the mortality rate of pulmonary embolism remains high. It was detected that more than 10% of the hospital mortality is related to pulmonary embolism. Really, management of this disease is hard. It is a consensus that patients with massive pulmonary embolism, which is characterized hemodynamic impairment, and have indications of aggressive treatments such as thrombolytic. But the issue of treatment of the hemodynamically stable patients with pulmonary embolism accompanied by right ventricular dysfunction is not clear. In last year, because of the cost-effectiveness, it has been reported that low-risk patients could be treated as outpatients. Hence, it is needed to make an accurate judgment of pulmonary embolism severity and prognosis. Biomarkers such as brain natriuretic peptide, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, cardiac troponin, and heart-type fatty acid-binding protein are very important indicators of pulmonary embolism severity and short-term prognosis. Furthermore, it was reported that the pulmonary embolism severity index and simplified pulmonary embolism severity index are more suitable for assessing the overall mortality and long-term prognosis. It is suggested that they could be used especially in identifying low risk groups. In this review, in the recent literature, it will be assessed biomarkers, findings of right ventricular dysfunction which were detected by imaging tools, and a few clinical prognostic models for evaluating pulmonary embolism severity and prognosis.

Key words: Biomarker; pulmonary embolism; pulmonary embolism severity index; prognosis; risk evaluation

ÖZET

Tanı ve tedavideki teknolojik gelişmelere rağmen, pulmoner emboliye bağlı mortalite halen yüksektir. Hastane ölümlerinin %10'dan fazlası pulmoner emboli ile alakalı olduğu tespit edilmiştir. Gerçekten,



bu hastalığın sürecini idare etmek zordur. Hemodinamisi bozulmuş pulmoner embolili bir hastaya trombolitik gibi agresif bir tedavinin başlanması konusunda konu ile ilgili rehberlerde fikir birliği varken, sağ ventrikül disfonksiyonu bulunan ve hemodinamisi bozulmamış hastalarda, hangi tedavinin başlanacağı konusu net değildir. Ayrıca, son yıllarda önemli hale gelen maliyet etkinliği nedeniyle düşük riskli hastaların ayaktan tedavi edilebileceği belirtilmektedir. Bu nedenlerle pulmoner embolide risk değerlendirilmesi son derece önemlidir. Beyin natriüretik peptit, N-terminal pro beyin natriüretik peptit, kardiyak troponin ve kalp tipi yağ asit bağlayıcı protein pulmoner embolinin şiddet ve kısa dönem prognoz değerlendirilmesinde kullanılan çok önemli belirteçlerdir. Pulmoner emboli şiddet indeksi ve basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi gibi klinik prognostik modeller, özellikle düşük riskli grupları tespit etmede daha başarılıdır. Bu çalışmada, güncel literatür eşliğinde pulmoner embolinin şiddet ve prognoz değerlendirmesinde kullanılan biyobelirteçler, görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları ve bazı klinik prognostik modeller değerlendirilecektir. İngilizce literatürde konu ile ilgili pek çok derleme bulunmaktadır. Ancak, bu konuda herhangi bir Türkçe derlemeye rastlanmadı. Bu nedenle bu konuyu yazmayı uygun gördük.

Anahtar kelimeler: Pulmoner emboli, prognoz, risk değerlendirilmesi, biyobelirteç

Giriş

Pulmoner emboli (PE), ciddi mortalite ve morbidite nedeni olan önemli bir hastalıktır. Tanı ve tedavideki teknolojik gelişmelere rağmen, PE'ye bağlı mortalite halen yüksek olmaya devam etmektedir. Hastane ölümlerinin %10'dan fazlası PE ile alakalı olduğu tespit edilmiştir^{1,2}. Masif olmayan PE'de erken (ilk 30 günlük) mortalite %2'den az iken, kardiyopulmoner resüsitasyon gereken masif PE'de ise % 95'e kadar çıkmaktadır³⁻⁶. PE sürecini idare etmek, çok komplike ve zor bir durumdur. Hangi hastaya hangi tedavinin (trombolitik mi? antikoagülan? endarterektomi mi?) verileceğine, hastaneye yatırılıp yatırılmayacağına karar vermek ve mümkün olduğu kadar doğru prognoz tahmininde bulunmak için risk değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır. Hemodinamisi bozulmuş PE'li bir hastaya trombolitik gibi agresif bir tedavinin başlanması konusunda konu ile ilgili rehberlerde fikir birliği varken, hemodinamik bozukluğu bulunmayan ancak sağ ventrikül disfonksiyonu (RVD) bulunan hastalarda hangi tedavinin başlanacağı konusu net değildir. Bu nedenle PE'de risk değerlendirilmesi son derece önemlidir. Doğru bir risk değerlendirmesi sonucu uygun bir tedavi hayat kurtarıcı olabileceği gibi, uygunsuz bir trombolitik tedavi, hayatı tehdit eden majör kanamalara (intrakranial gibi) sebep olabilir⁷. Ayrıca, son yıllarda maliyet etkinliği de önemli hale geldiğinden, düşük riskli hastaların ayaktan tedavi edilebileceği belirtilmektedir⁷.

PE'nin ciddiyeti, pulmoner arter içi embolilerin dağılımı, şekli ve yükünden çok emboliye bağlı erken mortalite riskinin bireysel tahmini olarak düşünülmektedir. Bu nedenle, günümüz kılavuzları "masif", "submasif" ve "non-masif" şeklinde yanıtıcı olabilecek kavramla yerine, PE'ye bağlı erken mortalite riskinin tahmin düzeyinin kullanılmasını önermektedirler⁷.

PE'nin şiddet ve prognoz değerlendirmesinde, klinik parametrelerden ve eşlik eden hastalıklardan oluşan pulmumer emboli şiddet indeksi (PESI) (Tablo 1) gibi klinik skorlama modelleri, RVD'yi göstermek için kullanılan ekokardiyografi (EKO) gibi görüntüleme araçları ile bazı biyomarkırlar [beyin natriüretik faktor (BNP), kardiyak troponin I ve T (cTnI ve cTnT), kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin (heart-type fatty acid-binding protein=H-FABP)] kullanılmaktadır.

Bu derlemede, güncel literatür eşliğinde PE şiddet ve prognoz değerlendirmesi üzerinde durulacaktır. İngilizce literatürde konu ile alakalı birkaç derleme olmasına rağmen Türkçe yazılmış bir derlemeye rastlamadık. İhtiyaca ve konunun önemine istinaden bu derlemeyi yazmayı uygun gördük.

PE Şiddet ve Prognoz Belirlenmesinde Kullanılan Temel Belirteçler

Klinik Belirteçler ve Komorbid Durumlar

Akut PE'de şok ve hipotansiyonun prognostik önemine ilişkin mevcut kanıtlar son yıllarda tekrar değerlendirilmiştir. Konuya ilişkin veriler, en fazla ICOPER ve Pulmoner Embolide Tedavi ve Prognoz Çalışması (Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial [MAPPET]) kayıt sistemi gibi gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir^{5,8}. ICOPER çalışmasında, tüm nedenlere bağlı 3 aylık mortalitenin, sistolik kan basıncı (SKB) <90 mmHg olan hastalarda %52.4, normotansif hastalarda ise %14.7 olduğu saptanmıştır⁹. MAPPET verilerine göre ise, SKB'de en az 15 dakika süreyle ve en az 40 mmHg'lık düşme olması ya da SKB'nin <90 mmHg olması şeklinde tanımlanan sistemik hipotansiyon, şok ile karşılaştırıldığında daha düşük bir risk taşıdığı gözlenmiştir (tüm nedenlere bağlı hastane mortalitesi, sırasıyla %15.2'ye karşılık %24.5)⁸. Bununla beraber, beklenen mortalite yine de çok yüksektir ve bir hastanın, acil agresif tedaviye başlanmasını gerektiren yüksek riskli PE kategorisinde sınıflandırmasını haklı kılmaktadır.

Bu arada, hem Miniati ve ark'ları hem de Conget ve ark'ları, PE'ye bağlı erken ölümlerin, PE ile ilişkili komplikasyonlara bağlı geliştiğini; uzun dönem prognoz ise PE'ye eşlik eden kanser, kalp yetmezliği gibi hastalıklara bağlı olduğunu göstermişler^{10,11}.

Tablo 1. Pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) ve basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (sPESI).

Değişken	PESI	sPESI
Yaş	yaş	
Yaş >80		1
Erkek cinsiyet	10	
Kanser	30	1
Kalp yetmezliği	10	
Kronik akciğer hastalığı	10	
Kalp yetmezliği ya da kronik akciğer hastalığı hikâyesi		1
Nabız \geq 110/dk	20	1
SBP < 100 mmHg	30	1
Arteriyel oksihemoglobin saturasyonu < %90	20	1
Solunum hızı \geq 30/dk	20	
Vücut ısısı < 36 °C	20	
Mental durum değişikliği	60	

PESI klasifikasyonu: klas I <65 puan; klas II: 66-85 puan; klas III: 86-105 puan; klas IV: 106-124 puan; klas V >125 puan. Klas I,II: düşük risk; klas III: orta risk; klas IV, V: yüksek risk.
sPESI klasifikasyonu: düşük risk: 0 puan; yüksek risk \geq 1 puan.

Klinik Skorlama Modelleri

Pulmoner emboli şiddet ve prognozu ile tanı anındaki klinik parametreler ve eşlik eden hastalıklar (kanser, kardiyopulmoner hastalıklar gibi) arasındaki ilişki son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bu konuda geliştirilmiş bir kaç prognostik model olmakla beraber, son yıllarda ağırlıklı olarak PESI ile basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (simplified PESI= sPESI) kullanılmaktadır.

Aujesky ve ark'ları tarafından geliştirilmiş olan ve 11 parametreden oluşan (Tablo 1) PESI göre hastalar; klâs I-II (düşük risk), klâs III (orta risk) ve klâs IV-V (yüksek risk) olarak ayrılmaktadır¹². PESI 30 günlük mortalite göstermede etkin olduğu gösterilmiş olmakla beraber, bu indeks daha çok düşük riskli hastaları tespit etmek için geliştirilmiştir. Pulmoner embolili hastalarda

tüm nedenlere baęlı mortaliteyi ve emboliye baęlı komplikasyonları dıřlamada, PESI'nin negatif prediktif deęeri(NPD) %98 gibi son derece yüksek iken, pozitif prediktif deęeri(PPD) ise oldukça dūřuk tespit edilmiřtir (%16)¹². Gūnūmūzde yapılan çok sayıda validasyon çalıřması ile PESI'nin gūvenirlięi teyit edilmiřtir. Būtūn bu çalıřmalarda, dūřuk PPD'e karřılık, oldukça yūksək NPP (%98–100) tespit edilmiřtir^{12,13,14-16}.

Pulmoner emboli řidet indeksi, prognostik deęeri iyi olmakla beraber, birçok parametreden (11 tane) oluřtuęu için klinik pratikte kullanımı biraz zordur. Bu zorluęu nedeniyle Jimenez ve ark'ları, sadece 6 parametreden (Tablo1) oluřan ve klinik pratikte kullanımı daha kolay (herhangi bir laboratuvar ve gūrūntūleme yūntemine gerek olmadan) olan sPESI geliřtirmiřler¹⁷. Yapılan bir çalıřmada, sPESI'e gūre yūksək risk grubunda bulunan hastalarda 30 gūnlūk mortalite %10.9, dūřuk risk grubunda ise sadece %1 olduęu gūsterilmiřtir¹⁷. Venetz ve ark'ları, 15531 PE'li hastayı kapsayan geniř bir çalıřmada, 30 gūnlūk mortaliteyi, sPESI'e gūre yūksək risk grubunda %13.1, dūřuk risk grubunda ise %2.7 oranında tespit etmiřler¹⁸. Bu arada, Zhou ve ark'ları tarafından yapılan karřılařtırmalı bir meta analizde, būtūn nedenlere baęlı ōlūmleri gūstertmede, hem PESI hem de sPESI'nin NPD yūksək(%97,%98), ancak PPD'nin dūřuk (%13.2, %25.2) olduęu gūsterilmiřtir¹⁹.

Gerek PESI gerekse sPESI, kolay ve hızlı ulařılabilir testler olmaları nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çok sayıda geniř olgu serilerinden oluřan validasyon çalıřmaları ile bu iki testin, PE'li hastaları dūřuk ve yūksək risk gruplarına etkin bir řekilde ayırttıęı gūsterilmiřtir^{12,13,17,19-21}. Ayrıca, daha pratik bir kullanımı olan sPESI'nin etkinlięinin, PESI'den daha dūřuk olmadıęı, yapılan çok sayıda çalıřma ile gūsterilmiřtir^{17-19,21-23}. Basitleřtirilmiř PESI dūřuk riskli PE'li hastaları gūstermede etkinlięi oldukça yūksektir. PE'li hastalarda tūm nedenlere baęlı ōlūmleri ve PE'e baęlı beklenmedik olayları (rekūren PE, mekanik ventilasyon ihtiyacı vs.) gūstermede NPD'nin oldukça yūksək olması nedeniyle, ayaktan tedavi edilecek hastaları seçmede bařarılı bir řekilde kullanılabilir. Benzer řekilde, bu iki testin uzun dūnem prognostik deęerinin iyi olduęu yapılan çok sayıda çalıřma ile gūsterilmiřtir^{13,19,22}. Ancak, bu iki testin PPD'nin yapılan çalıřmalarda dūřuk olduęu gūzlenmiřtir^{12,13,17,20,21,23}. Bu arada, bu testlerin bazı laboratuvar tetkikleri (BNP vs) ve gūrūntūleme yūntemleri (EKO vs) ile beraber kullanıldıklarında etkinliklerinin arttıęı gūsterilmiřtir^{15,21,22}.

Bir bařka prognostik model, nabız dakika sayısı / sistolik kan basıncı ile elde edilen řok indeksi (SI)'dir. Buna gūre hastalar, $SI \geq 1$ ise yūksək riskli, $SI < 1$ ise dūřuk riskli olarak

değerlendirilmektedir²⁴. Yapılan bir çalışmada, 30 günlük hastane mortalitesi için SI'nın bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir²⁴. Bir başka çalışmada, yüksek riskli hastalarda SI tek başına veya RVD'ı gösteren EKO bulguları ile birlikte kötü klinik seyri öngörmede etkili olduğu gösterilmiştir²⁵. Ancak akut PE'li 1206 hastanın verilerinin kullanıldığı geniş bir çalışmada sPESI ile SI karşılaştırılmış. Düşük riskli hastaları tespit etmede SI'e göre sPESI'nin daha etkili olduğu gösterilmiştir²³.

Sağ Ventrikül Fonksiyon Bozukluğunu Gösteren Belirteçler

Görüntüleme yöntemleri

Ekokardiyografi

Bilindiği gibi RVD'ı göstermede EKO yaygın olarak kullanılmaktadır. Sağ ventrikül disfonksiyonunu düşündürülen EKO bulgularının, PE'li hastaların en az %25'inde ortaya çıktığı gösterilmiştir²⁶. Bir meta-analizde, EKO'da RVD bulguları olan hastalarda, PE'ye bağlı mortalite riskinin iki kat yüksek olduğu saptanmıştır²⁷. Bu analizde, değerlendirilen çalışmalardan ikisi, PE'li normotansif hastalarda risk tahminini içermektedir^{28,29}. Böyle hastalarda, RVD % 56-61 oranında olup, PE'ye bağlı erken mortalitede % 4-5'lik bir mutlak artış olduğu tespit edilmiştir²⁷. Daha da önemli olan, bildirilen serilerin çoğunda EKO bulguları normal olan hastalarda, PE'ye bağlı mortalitenin oldukça düşük (<%1) olduğudur^{29,30}.

Ne yazık ki, yapılan çalışmalarda sağ ventrikül (RV) dilatasyonu, hipokinezi, artmış RV/sol ventrikül (LV) çap oranı, interventriküler septumda paradoksal hareket, triküspit regurjitasyonu jet akım hızında artış, RV miyokardiyal performans indeksi gibi RVD ait farklı EKO bulguları kullanılmıştır^{31,32,33,34}. Bu nedenle, EKO'da RVD'nin herkes tarafından kabul görmüş bir tanımı bulunmamaktadır. Ayrıca, EKO'yu değerlendirebilecek tecrübeli bir kardiyolog bulmak acil şartlarda her zaman mümkün olmamaktadır. Genel durumu bozuk hastalara uygun bir pozisyonun verilememesi (kaliteli bir görüntü için) de EKO'nun dezavantajlarından. Ancak tamamen normal bir EKO sonucu, düşük riskli PE açısından tanımlayıcı kabul edilmektedir. Bu arada, bazı çalışmalarda, RV aşırı yüklenmeye ait bazı EKO bulgularının (artmış triküspit doruk gradyanı ve RV ejeksiyon akselerasyon süresinde kısalma gibi), RVD göstermede anlamlı olabileceği belirtilmektedir²⁹. Ayrıca, EKO'da patent foramen ovale ve sağ boşluklarda thrombus görülmesinin iki kat artmış mortalite riskine sahip olduğu gösterilmiştir^{35,36}.

Bilgisayarlı Tomografi

Henüz, RVD'ı gösteren standart bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları bulunmamaktadır. Ancak, son yıllarda RV dilatasyonu ve paradoksal olarak interventriler septanın sola kayması üzerinde yoğun olarak durulmaktadır. Ouzur ve ark'ları, BT'de RV/LV çap oranının > 0.9 olmasını PE'e bağlı kısa dönem komplikasyonları göstermede bağımsız bir faktör olduğunu gösterdiler³⁷. Bu görüşleri destekleyen başka çalışmalar da bulunmaktadır^{38,39}.

Aviram ve ark'ları, BT'de otomatik olarak tespit edilen kalp boşlukları hacim oranlarının, 30 günlük mortalite ile yakın ilişkisinin bulunduğunu ve RV/LV çap oranından daha fazla prognostik değere sahip olduğunu gösterdiler⁴⁰. Bu bulgular başka çalışmalar tarafından desteklenmekle beraber, daha geniş serili çalışmalar ile teyit edilememiştir⁴¹. Ayrıca, Araoz ve ark'ları, paradoksal septal kaymanın PE şiddeti ve kısa dönem mortalite ile ilişkili olduğunu tespit ettiler⁴². Ancak, yapılan bir metaanalizde, BT'de RV/LV çap oranının tüm nedenlere bağlı ölüm ile direkt PE'nin kendisinden kaynaklanan ölümleri öngörmeye bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmemiştir⁴³. Aynı analizde, düşük riskli hastaları tespit etmedeki NPD'nin ise yüksek (%93-%99) olduğu gösterilmiştir⁴³.

Pulmoner embolinin şiddet ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılan bir başka BT bulgusu, pulmoner arter obstrüksiyon indeksi (PAOI)'dir. Yapılan çalışmalarda, pulmoner vasküler yatağın %30-%50 arasında tıkanığında, hemodinamik durumun anlamlı olarak bozulduğu gösterilmiştir^{44,45}. Aynı çalışmalarda, PE şiddeti ile pulmoner arter tıkanıklığının derecesinin korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu arada, bazı çalışmalarda PAOI'nin, RVD ve kısa dönem mortalite ile yakın ilişkili olduğu gösterilmekle beraber, bazı çalışmalarda ise PAOI'nin kısa dönem mortalite ile anlamlı ilişki tespit edilememiştir^{46,47}. PAOI'nin kısa dönem mortalite ile ilişkisini gösteren çalışmalar daha fazla olmakla beraber, bu indekse göre trombolitik tedavinin başlanabileceğine dair henüz yeteri kadar veri bulunmamaktadır^{38,46}. BT'deki RVD bulguları için de aynı şey geçerlidir.

Sağ Ventrikül Disfonksiyonu ve Miyokard Hasarını Gösteren Biyobelirteçler

Beyin Natriüretik Peptit ya da N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptit

Beyin natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) esas olarak ventrikül hücreleri tarafından üretilmekte ve artmış ventrikül basıncından sonraki birkaç saat içinde kana salgılanmaktadır. Son yıllarda PE'nin risk değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Pulmoner emboli ile ilgili yapılan birçok çalışmada, BNP ya da NT-proBNP'nin, RVD ve artmış RV arka yükünü yansıttığı gösterilmiştir^{34,48-50}. Yapılan başka çalışmalarda, bu biyobelirteçlerin, çok yüksek NPD'e sahip oldukları, kısa ve uzun dönem pognoz değerlendirilmesinde bağımsız faktörler oldukları gösterilmiştir⁵¹⁻⁵². Ayrıca, yapılan bir metaanalizde, hem BNP hem de NT-proBNP'nin, ekokardiyografik olarak tespit edilen RVD ve PE'e bağlı gelişen beklenmedik olaylarla yakın ilişkisinin bulunduğu tespit edilmiştir⁵³. Bir başka meta analizde, hemodinamik olarak stabil olan hastalarda, BNP yada NT-proBNP'nin hem tüm nedenlere bağlı hem de direk PE'e bağlı ölüm ile aralarında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir⁵⁴. Bu iki belirtecin kardiyak troponinler (cTn)'e göre düşük riskli hastaları göstermedeki etkinliğinin son derece yüksek olduğu belirtilmektedir^{36,50,51}. Yüksek NPD nedeniyle, bu belirteçlerin ayaktan tedavi edilebilecek düşük riskli hastaların seçiminde kullanılabileceği, ancak düşük (%10-%30) PPD nedeniyle trombolitik tedavi seçiminde uygun olamayacakları belirtilmektedir⁵¹⁻⁵³.

Kardiyak Troponinler

Kardiyak troponinler, kalıcı miyokard hasarını gösteren oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip biyobelirteçlerdir. Pulmoner emboli nedeniyle kaybedilen hastaların otopsilerinde, koroner arterlerin açık olmasına rağmen transmüral RV infarktüsün geliştiği saptanmıştır⁵⁵. Yapılan çok sayıda çalışmada, cTn'lerin PE şiddeti ile anlamlı korelasyon gösterdiği ve kısa dönem prognoz için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir^{33,56,57,58}. Yapılan bir metaanalizde, klinik olarak stabil hastalarda, artmış cTn'lerin kısa dönem mortalite (özellikle de direk PE'den kaynaklanan mortalite) ile yakın ilişkisinin bulunduğu gösterilmiştir⁵⁹. Benzer şekilde, Jimenez ve ark'ları, yaptıkları metaanalizde, artmış cTn'lerin tüm nedenlere bağlı ölüm riskini 4.26 kat arttırdığını tespit ettiler⁶⁰. Ayrıca, artmış cTn'lerle PAOI ve RVD arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir^{33,48,57}. Bu arada, cTnI ile T'nin etkinliği arasında fark

gösterilememiştir. Yeteri kadar yüksek NPD ve PPD'e sahip olmamaları nedeniyle cTn'ler ayaktan takip edilebilecek düşük riskli hastaları ya da trombolitik tedavi uygulanacak yüksek riskli hastaları seçmede yardımcı olamamaktadır⁵⁷⁻⁶⁰.

Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, küçük bir sitoplazmik proteindir. Esas olarak miyokart, iskelet kasları ve distal renal tübül hücrelerinden salgılanmakla beraber miyokart hücrelerinde en yüksek oranda bulunmaktadır⁶¹. Miyokart metabolizmasında son derece önemli rolleri bulunmaktadır. Normalde fizyolojik olarak, H-FABP çok düşük miktarda kanda bulunmakta ve miyokart hasarından sonra cTn'ı takiben çok hızlı bir şekilde dolaşıma geçmektedir. Kan konsantrasyonu, hasardan sonraki 90 dakika içinde yükselmekte, 6 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşmakta ve 12 ile 24 saat arasında normale dönmektedir⁶². Bu özellikleri nedeniyle H-FABP, kalp hastalıkları için çok önemli hale gelmiştir. Oldukça yeni bir biyobelirtec olan H-FABP, PE'nın prognoz ve şiddet değerlendirmesinde de önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir.

Lankeit ve ark'ları, yaptıkları bir çalışmada, artmış H-FABP'in PE'e bağlı istenmedik olayların riskini 7 kat artırdığını tespit ettiler⁶³. Yapılan başka çalışmalarda, kısa dönem ölümleri göstermede, birçok değişken arasında sadece H-FABP'in bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir^{64,65}. Dellas ve ark'ları, H-FABP'nin sadece 30 günlük mortaliteyi değil aynı zamanda uzun dönem prognozunu göstermede bağımsız bir belirleyici olduğunu tespit ettiler⁶⁶. Konu ile alakalı yapılan çalışmaların hemen hepsinde, H-FABP'in oldukça yüksek NPD (%99-%100) ile PPD (%28-%71)'e sahip olduğu saptanmıştır⁶⁴⁻⁶⁷. Ayrıca yapılan çalışmalarda, H-FABP'in kısa dönem prognostik etkinliğinin cTn, BNP, EKO ve BT bulgularından daha değerli olduğu gösterilmiştir^{66,67}. PPD'nin diğer belirteçlere göre daha yüksek olması nedeniyle, trombolitik tedavi uygulanacak hastaların seçiminde yardımcı olabileceği belirtilmektedir^{63,65,66}. Sahip olduğu özellikleri nedeniyle H-FABP'in, PE'nın prognoz değerlendirmesinde en etkili biyobelirteç olduğu kabul edilmektedir. Ancak, H-FABP ile PE arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar henüz yeterli sayıda değildir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Büyüme Farklılaştırma Faktörü 15 (Growth Differentiation Factor 15)

Büyüme farklılaştırma faktörü 15 (GDF15), dönüştürücü büyüme faktörü (transforming growth factor-TGF) ailesinin bir üyesidir. Miyokart iskemisi ve kalp yetmezliği gibi bazı durumlarda, inflamasyona cevap olarak hızlı bir şekilde GDF 15'in kan konsantrasyonu yükselmektedir⁶⁸. Kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde iyi bir belirteç olması nedeniyle, bazı araştırmacılar için PE'nin prognoz değerlendirmesinde ilham kaynağı olmuştur.

Lankeit ve ark'larının çalışmasında, 30 günlük PE'e bağlı beklenmedik olayları göstermede bağımsız bir değişken olduğu tespit edilmiş, NPD ve PPD sırasıyla % 52 ve % 95 olarak bulunmuştur⁶⁹. Diğer biyobelirteç veya EKO ile beraber değerlendirildiğinde, predikatif değerlerin yükseldiği gözlenmiştir. Aynı çalışmada, GDF 15'in PE'nin uzun dönem prognoz değerlendirilmesinde bağımsız bir değişken olarak tespit edilmiştir.

Kardiyak troponin ve BNP ile karşılaştırıldığında, GDF 15'in NPD benzer olmakla birlikte PPD daha yüksektir⁶⁹. Ancak, konu ile alakalı çalışmaların yetersizliği, sınır değerlerin (cut-off) belirgin olmaması nedeniyle günümüzde pratik kullanımı için henüz uygun değildir.

Diğer Biyobelirteçler

Fibrin Yıkım Ürünü (D-dimer).

Pulmoner embolinin tanısında, özellikle düşük klinik olasılık durumlarında PE'i dışlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, PE tanısı almış hastalarda PE şiddeti ile D-dimer arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Ghanima ve ark'ları, D-dimer ile PAOI, RV/LV ve cTnT arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişler⁷⁰. Litratürde yapılan başka bir çalışmada, D-dimer'in PE için güçlü bir kısa dönem prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir⁷¹. Ancak yapılan farklı bir çalışmada ise kısa dönem mortalite ile D-dimer arasında bir ilişki tespit edilememiştir⁷². Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunu gösteren diğer parametreler ile ilişkisi gösterilmesine rağmen, mortaliteyi öngörmedeki etkisi net değildir. Ayrıca, belirlenmiş net sınır değerlerinin olmaması ve düşük PPD nedeniyle PE'nin prognoz değerlendirmesinde kullanımı önerilmemektedir.

C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP), bir çok patolojik durumlarda yükselen spesifik olmayan akut faz reaktandır. Eski bir biyobelirteç olmasına rağmen, PE'nin şiddetini yansıtmayı yansıtmadığı

halen bilinmiyor. Uhm ve ark'larının çalışmasında, CRP>5mg/L olması, kazanılmış risk faktörü bulunmayan PE'li hastalarda uzun dönem kötü bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir⁷³. Ancak yapılan başka çalışmalarda, CRP'nin RVD ile uzun dönem mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir^{74,75}.

Serum Sodyum (Na) Düzeyi

Yaşlı olmaları ve eşlik eden pek çok hastalığa sahip olmaları nedeniyle, PE'li hastaların çoğunda, malnutrisyon sıklıkla bulunmaktadır. Miyokart hasarı ve RVD'e bağlı salgılanan anormal katekolamin ve nurohormonlara bağlı olarak serum Na düzeyinde anormallikler meydana gelmektedir. Litaratürde bildirilen bazı çalışmalarda, anormal serum Na düzeyinin 30 günlük mortaliteyi öngörmeye bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir¹². Anormal serum Na düzeyinin uzun dönem prognostik değerinin de bulunduğu gösterilmesine rağmen, etki mekanizması henüz bilinmemektedir⁷⁶. Konunun açıklığa kavuşması için geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çoklu Parametrelerin Birlikte Kullanılması

Yukarıdaki çalışmalar gösteriyor ki, hemodinamik durum dışındaki hiçbir parametre tek başına iyi bir prognostik gösterge olmadığı gibi, trombolitik tedavi kararını vermede de yetersizdirler. Dolayısıyla, bu parametrelerin beraber değerlendirilmesi önerilmektedir.

Kostrubiec ve ark'ları, NT-proBNP ile cTnT'nin beraber kullanılması durumunda, her iki belirtecin tek başına kullanılmasına göre prognostik değer belirgin olarak arttığını gösterdiler⁷⁷. Benzer şekilde, ülkemizden Özsu ve ark'ları, bu iki belirtecin birlikte kullanılması 30 günlük mortaliteyi öngörmeye etkili parametre olduğunu tespit ettiler⁷⁸. Yapılan başka çalışmalarda, cTn'lerin görüntüleme bulgularıyla birleştirilmesi, PPD'de daha fazla iyileşme sağladığı fakat NPD'yi etkilemediği gösterilmiştir^{58,79,80}. Diğer bazı çalışmalarda, H-FABP ile başka belirteçler birleştirildiğinde, PPD ve risk oranında anlamlı bir iyileşme sağlandığı gösterilmiştir^{66,67}. Genel olarak, normal sınırlardaki biyobelirteçler ile görüntüleme yöntemlerine dayanan normal RV fonksiyon bulgularını kombine etmek, bu yöntemlerin tek başına kullanılmasına göre düşük riskli hastaları tespit etmede bir üstünlük sağlamazken, anormal biyobelirteçlerle görüntüleme yöntemlerine dayanan anormal RV bulgularının kombine edilmesi yüksek riskli (kısa dönem yüksek mortaliteye sahip) hastaları tespit etmede daha etkin olduğu gösterilmiştir^{58,67,80}.

Biyobelirteçlerin birbirleriyle kombine edilmesinin yanında, bazı çalışmalarda klinik skorlama modelleriyle biyobelirteçler kombine edilmiş. Bu çalışmaların bir kaçında, PESI ya da sPESI ile cTn'ler kombine edilmesinin prognostik değeri belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir^{27,30,31}.

Uygun kombinasyonların kullanılması durumunda, farklı parametrelerin prognostik değerinde belirgin iyileşmeler sağlanmaktadır. Bu anlamda, NPD etkilemeksizin özellikle PPD'de anlamlı yükselmeler sağlandığı gösterilmiştir^{20,21,58,66,71,78,80}. PESI ya da sPESI ile biyobelirteç ya da görüntüleme yöntemlerini birleştirmenin en uygun yöntem olacağı belirtilmektedir. Böyle kombinasyonlar, özellikle uzun dönem prognozu ve tüm nedenlere bağlı ölümleri göstermede daha etkindirler^{15,21,22}. Fakat en uygun metodun hangisi olması gerektiği konusu halen net değildir ve bu konuda geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kombine uygulamalar ile ilgili olarak Avrupa kardiyoloji cemiyetinin geliştirdiği ESC (European cardiology society) prognostik modeli üzerinde de durmakta yarar vardır. Bu modelde PE'e bağlı erken mortalite riski esas alınarak hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır⁷(Tablo 2). Yüksek riskli PE, özgül tanı ve tedavi stratejileri gerektiren, yaşamı tehdit eden acil bir durum olup, kısa süreli mortalite riski $>15\%$ 'dir^{5,8}. Yüksek riskli olmayan PE, RV işlev bozukluğu ve/veya miyokart hasarı belirteçlerinin olup olmamasına göre, orta ya da düşük riskli PE olmak üzere gruplandırılmaktadır. Orta riskli PE tanısı, RV işlev bozukluğu veya miyokart hasarı ile ilgili en az bir belirtecin pozitif olmasıyla konur. Düşük riskli PE tanısı, RV işlev bozukluğu ve miyokart hasarı ile ilgili kontrol edilen bütün belirteçler negatif bulunduğu konur (Tablo 2). Klinik pratikte hem tedavi kararını vermede hem de prognoz tahmininde kullanılabilecek ideal bir model gibi görünmektedir.

Sonuç

Beyin natriüretik peptit, NT-proBNP, cTn ve H-FABP'den oluşan biyobelirteçler, PE şiddetini ve kısa dönem prognozu gösteren en iyi belirteçler olup, PE'nin şiddet değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemlerinin yerini alabilirler. Ancak PPD düşük olduğundan bu yöntemlerin kombine kullanılması uygun olacaktır. Bu arada, PESI ile sPESI'nin, PE'li hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümleri ve uzun dönem prognozu göstermede son derece etkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, ayaktan takip edilecek ya da kısa bir yatıştan sonra tabur edilecek düşük riskli hastaları tespit etmede PESI ya da sPESI'nin kullanılabileceği, ancak trombolitik tedavi uygulanacak normotansif yüksek riskli hastaları tespit edecek prognostik araçlar

konusunda henüz bir uzlaşısı bulunmadığı bilinmelidir. Bu konuda geniş serili daha fazla çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Tablo 2. Avrupa kardioloji cemiyeti (ESC) Prognostik Modeli⁷.

PE'e bağlı erken mortalite riski	Risk Belirteçleri			Potansiyel tedavi uygulamaları
	Klinik (Şok ya da Hipotansiyon)	RVD	Miyokard hasarı	
Yüksek >15%	+	(+)*	(+)*	Trombolitik yada embolektomi
Orta 3%-15%	-	+ + -	+ - +	Hastanede yatırılarak tedavi edilmesi
Düşük <1%	-	-	-	Erkan taburcu olma yada ayaktan tedavi

PE: pulmoner emboli; RVD: sağ ventrikül disfonksiyonu.

*Şok ya da hipotansiyon varsa, PE'ye bağlı erken mortalite açısından yüksek riskli olarak sınıflandırmak için rv işlev bozukluğunun doğrulanması gerekir.

Kaynaklar

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous Thromboembolism (VTE) in Europe. The Number of VTE Events and Associated Morbidity and Mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-64.
2. Lindblad B, Sternby Nh, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ.* 1991;302:709-11.
3. Kurkciyan I, Meron G, Sterz F, et al. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch Intern Med.* 2000;160:1529-35.
4. Buller Hr, Davidson Bl, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349:1695-1702.
5. Goldhaber Sz, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in The International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353:1386-9.
6. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000;101:2817-22.

7. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P 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;29:2276-315.
8. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1165-71.
9. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113:577-82.
10. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:253-62.
11. Conget F, Otero R, Jimenez D, Martí D, Escobar C, Rodríguez C et al. Short-term clinical outcome after acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100:937-42.
12. 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 Resp Crit Care Med*. 2005;172:1041-6.
13. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2006;27:476-81.
14. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, Stone RA, Cornuz J, Meyer G et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med*. 2007;261:597-604.
15. Singanayagam A, Scally C, Al-Khairalla MZ, Leitch L, Hill LE, Chalmers JD et al. Are biomarkers additive to pulmonary embolism severity index for severity assessment in normotensive patients with acute pulmonary embolism? *Q J Med*. 2011;104:125-31.
16. Jimenez D, Yusen Rd, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest*. 2007;132:24-30.
17. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170:1383-9.
18. Venetz C, Jimenez D, Mean M, Aujesky D. A comparison of the original and simplified pulmonary embolism severity index. *Thromb Haemost*. 2011;106:423-8.
19. Zhou Xy, Ben Sq, Chen Hl, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res*. 2012;13:111-9.
20. Moores L, Aujesky D, Jimenez D, Díaz G, Gómez V, Martí Det al. Pulmonary Embolism Severity Index and troponin testing for the selection of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2010;8:517-22.

21. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B et al. Cardiac troponin testing and the simplified pulmonary embolism severity index. The Swiss Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost.* 2011;106:978-84.
22. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin t assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation.* 2011;124:2716-24.
23. Sam A, Sanchez D, Gomez V, Wagner C, Kopečna D, Zamarró C et al. The shock index and the simplified pesi for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2011;37:762-6.
24. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Ross S, Sandset Pm. Haemodynamically unstable pulmonary embolism in the riete registry: systolic blood pressure or shock index? *Eur Respir J.* 2007;30:1111-6.
25. Toosi MS, Merlino JD, Leeper KV. Prognostic value of the shock index along with transthoracic echocardiography in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2008;101:700-5.
26. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125:1539-45.
27. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2004;164:1685-9.
28. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein MI, Miller M, Toltzis R, Smith JI et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993;341:507-11.
29. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000;101:2817-22.
30. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77:346-9.
31. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest.* 2004;125:1539-45
32. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med.* 2005;165:1777-81.

33. Özsu S, Kiriş A, Bülbül Y, Öztuna F, Karaman K, Kutlu M et al. Relationship between cardiac troponin-T and right ventricular Tei index in patients with hemodynamical stable pulmonary embolism: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012;12:659-65.
34. Çetiner MA, Sayın MR, Yıldırım N, Karabağ T, Aydın M. Normotansif akut pulmoner embolili hastalarda eksantrisite indekslerinin kardiyak biyobelirteçler ile ilişkisi: gözlemsel bir çalışma. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13:108-14
35. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from The International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2245-51.
36. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation.* 1998;97:1946-51.
37. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmüller F, Solomon SD, Costello P et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2004;109:2401-4.
38. Van Der Meer RW, Pattynama PM, Van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical ct: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology.* 2005;235:798-803.
39. Kumamaru KK, Hunsaker AR, Wake N, Keren G, Banai S, Sosna J et al. The variability in prognostic values of right ventricular-to-left ventricular diameter ratios derived from different measurement methods on computed tomography pulmonary angiography: a patient outcome study. *J Thorac Imaging.* 2012;27:331-6.
40. Aviram G, Sirota-Cohen C, Steinvil A, Keren G, Banai S, Sosna J et al. Automated volumetric analysis of four cardiac chambers in pulmonary embolism: a novel technology for fast risk stratification. *Thromb Haemost.* 2012;108:384-93.
41. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr, Haghi D et al. Pulmonary embolism: ct signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2012;39: 919-26.
42. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, Harmsen WS, Mandrekar Jn. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology.* 2007;242: 889-97.
43. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15: R103.
44. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1971;28:288-94.

45. Delcroix M, Me´Lot C, Lejeune P, Leeman M, Naeije R. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology*. 1990;72: 77-84.
46. Engelke C, Rummeny EJ, Marten K. Acute pulmonary embolism on mdct of the chest: prediction of cor pulmonale and shortterm patient survival from morphologic embolus burden. *Ajr Am J Roentgenol*. 2006;186:1265-71.
47. Ghuyssen A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerard P, Dondelinger RF et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2005;60:956-61.
48. Choi HS, Kim KH, Yoon HJ, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y et al. Usefulness of cardiac biomarkers in the prediction of right ventricular dysfunction before echocardiography in acute pulmonary embolism. *J Cardiol*. 2012;60: 508-13.
49. Pasha SM, Klok FA, Van Der Bijl N, De Roos A, Kroft LJ, Huisman MV. NT-pro-bnp levels in patients with acute pulmonary embolism are correlated to right but not left ventricular volume and function. *Thromb Haemost*. 2012;108:367-72.
50. Coşkun B, Kırkıl G, Muz MH, Yıldız M, Özbay Y. Submasif pulmoner tromboemboli olgularında sağ ventrikül disfonksiyonunu saptamada beyin natriüretik peptid ve kardiyak troponin I'nin tanı değeri. *Toraks Dergisi*. 2012;13:163-8.
51. Vuilleumier N, Legal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost*. 2009;7:391-8.
52. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:1576-8.
53. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:425-30.
54. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care*. 2008;12: R109.
55. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26:2166–72.
56. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000;102:211-7.
57. Konstantinides S, Geibel A, Olschewewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002;106:1263-8.

58. Zhu L, Yang YH, Wu YF, Zhai ZG, Wang C. Value of transthoracic echocardiography combined with cardiac troponin I in risk stratification in acute pulmonary thromboembolism. *Chin Med J*. 2007;120: 17-21.
59. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116: 427-33.
60. Jimé'Nez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;136:974-82.
61. Schreiber A, Specht B, Pelsers MM, Glatz JF, Börchers T, Spener F. Recombinant human heart-type fatty acid-binding protein as standard in immunochemical assays. *Clin Chem Med Lab*. 1998;36:283-8.
62. Alhadi Ha, Fox KA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein. *QJM*. 2004;97:187-98.
63. Lankeit M, Friesen D, Scha'Fer K, Hasenfuß G, Konstantinides S, Dellas C. A simple score for rapid risk assessment of non high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:73-80.
64. Kaczyn'Ska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta*. 2006;371:117-23.
65. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D et al. Correlation of hearttype fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J*. 2010;160:294-300.
66. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schäfer K, Cuny M, Berner M et al. Elevated heart-type fatty acid binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2150-7.
67. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2007;28:224-9.
68. Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B et al. Growth-differentiation factor- 15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from The Prospective Investigation Of The Vasculature In Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur Heart J*. 2009;30:2346-53.
69. Lankeitm, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T et al. Growth differentiation factor- 15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1018- 25.
70. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Ross S, Sandset PM. D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2007;120 :281-8.

71. Agterof MJ, Van Bladel ER, Schutgens RE, Snijder RJ, Tromp EA, Prins MH et al. Risk stratification of patients with pulmonary embolism based on pulse rate and d-dimer concentration. *Thromb Haemost.* 2009;102:683-7.
72. Stein PD, Janjua M, Matta F, Alrifai A, Jaweesh F, Chughtai HI. Prognostic value of d-dimer in stable patients with pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17:183-5.
73. Uhm JS, Jung HO, Kim CJ, Kim TH, Youn HJ, Baek SH et al. Comparison of clinical and imaging characteristics and outcomes between provoked and unprovoked acute pulmonary embolism in Koreans. *J Korean Med Sci.* 2012; 27:1347-53.
74. Kline JA, Zeitouni R, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. comparison of 8 biomarkers for prediction of right ventricular hypokinesia 6 months after submassive pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2008;156:308-14.
75. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med.* 2011;59:8-14.
76. Ng AC, Chow V, Yong AS, Chung T, Kritharides L. Prognostic impact of the charlson comorbidity index on mortality following acute pulmonary embolism. *Respiration.* 2013;85:408-16.
77. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2005;26:2166-72.
78. Ozsü S, Karaman K, Mentese A, Ozsü A, Karahan SC, Durmus I et al. Combined risk stratification with computerized tomography/echocardiography and biomarkers in patients with normotensive pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010;126: 486-92.
79. Kang DK, Sun JS, Park KJ, Lim HS. Usefulness of combined assessment with computed tomographic signs of right ventricular dysfunction and cardiac troponin T for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2011;108:133-40.
80. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2003;24: 1651-6.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Talat Kılıç
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Malatya/Turkey
e-mail:talatkilic2013@gmail.com
talat.kilic@inonu.edu.tr

