



**T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİğİ**

**D-DİMER/HIGH SENSITIVE TROPONIN I ORANI
AKUT PULMONER EMBOLİ İLE NONSTE
MİYOKARD ENFARKTÜSÜ AYIRICI TANISINDA
KULLANILABİLİR Mİ?**

Dr. Aysun ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA, 2023



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ**

**D-DİMER/HIGH SENSITIVE TROPONIN I ORANI
AKUT PULMONER EMBOLİ İLE NONSTE
MİYOKARD ENFARKTÜSÜ AYIRICI TANISINDA
KULLANILABİLİR Mİ?**

**Dr. Aysun ŞAHİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Akkan AVCI**

ADANA, 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde klinik vizyon kazanmama katkıda bulunan, kendilerinden çok şey öğrendiğim eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Salim SATAR'a,

Her zaman desteğini ve anlayışını hissettiğim, tez sürecimde benden yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden çokça faydalandığım tez danışmanım Doç. Dr. Akkan AVCI'ya,

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan Doç. Dr. Müge GÜLEN'e, Doç. Dr. Sadiye YOLCU'ya ve Başasistan Dr. Selen ACEHAN'a,

Eğitim sürecinde beraber çalıştığım ve desteklerini esirgemeyen başta eş kıdemlilerim Dr. Ebru Funda ASLANTÜRKİYELİ ve Dr. Tolga AYTEKİN'e, Dr. Melike KÜÇÜKCEYLAN'a, Dr. İhsan DENGİZ'e, Dr. Ali İlker AKDOĞANLAR'a, Dr. Özge YILDIRIM'a, Dr. Pelin OĞUZ'a, Dr. Ayça BALTA'ya, Dr. İrem DEMİREL'e,

Geldiği andan itibaren tez sürecimle ilgili yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Yusuf Hakan ABACI'ya,

Asistanlık sürecim boyunca her zaman yanımda olan kardeşim Uğur Hamdi ŞAHİN'e,

Her zaman bana destek olan, sevgisini esirgemeyen aileme,
Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Aysun ŞAHİN

Temmuz 2023

ADANA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT PULMONER EMBOLİ TANIMI.....	3
2.1.1. Sınıflama	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Risk Faktörleri.....	4
2.1.4. Patofizyoloji	5
2.1.5. Klinik	6
2.1.6. Tanı Yöntemleri	6
2.1.6.1. Klinik Skoring	6
2.1.6.2. Laboratuvar Teknikleri.....	7
2.1.6.2.1. İskemi modifiye albumin	7
2.1.6.2.2. Arter kan gazı.....	7
2.1.6.2.3. Beyin natriüretik peptid (BNP).....	8
2.1.6.3. Görüntüleme.....	8
2.1.6.3.1. Akciğer grafisi.....	8
2.1.6.3.2. Elektrokardiyografi	8
2.1.6.3.3. Ekokardiyografi.....	9
2.1.7. Algoritmik Tanı Yaklaşımları	9
2.1.8. Prognostik Değerlendirme	11
2.1.9. Tedavi Yaklaşımı	12
2.2. ST YÜKSELMELİ OLMAYAN MİYOKARD ENFARKTÜSÜ.....	12
2.2.1. Akut Koroner Sendrom	12

2.2.1.1. Tanımlama ve sınıflama.....	13
2.2.1.2. Patogenez	15
2.2.1.3. Risk Faktörleri.....	15
2.2.1.4. Tanı	16
2.2.1.4.1. Klinik	16
2.2.1.4.2. Fizik Muayene.....	16
2.2.1.4.3. EKG	16
2.2.1.4.4. Laboratuvar	17
2.2.1.5. Görüntüleme.....	17
2.2.1.5.1. Noninvaziv Görüntüleme Yöntemleri.....	17
2.2.1.5.2. İnvaziv Görüntüleme Yöntemi (Koroner Anjiyografi).....	18
2.2.1.6. SYNTAX II Skorlama Sistemi	18
2.3. D-Dimer	19
2.4. YÜKSEK DUYARLILIKLI TOPONİN I (HIGH SENSİTİVE TROPONİN I)	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKLAR	35

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. VTE risk faktörleri.....	4
Tablo 2. Wells skorlama sistemi.....	7
Tablo 3. Revize Geneva kriterler	7
Tablo 4. APE’de görülebilecek EKG bulguları	8
Tablo 5. Pulmoner emboli ciddiyet indeksi.....	11
Tablo 6. D-Dimer artışı görülen durumlar	20
Tablo 7. Troponin artışının akut miyokard enfarktüsü dışında muhtemel artış nedenleri.....	21
Tablo 8. Demografik veriler	24
Tablo 9. Vital bulgular.....	25
Tablo 10. Laboratuvar bulguları	26
Tablo 11. Kardiyak değerlendirme ve mortalite oranı	27
Tablo 12. Hs-TnI, D-Dimer, D-Dimer/CK-MB, D-Dimer/hs-TnI parametrelerinin Pulmoner Emboli ve NonSTE-Mİ ayrımında performanslarının ROC analizi.....	29
Tablo 13. Hs-TnI, D-Dimer, D-Dimer/CK-MB, D-Dimer/hs-TnI parametrelerinin Pulmoner Emboli ve NonSTE-Mİ ayrımında performanslarının karşılaştırılması	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Pulmoner emboli tanı şeması	10
Şekil 2. APE de tedavi yaklaşımı.....	12
Şekil 3. AKS yelpazesi.....	14
Şekil 4. Pulmoner Emboli ve NoNSTE-Mİ hastalarında hs-TnI, D-Dimer, D-Dimer/hs-TnI, D-Dimer/CK-MB değerlerinin analizi	27
Şekil 5. hs-TnI, D-Dimer, D-Dimer/CK-MB, D-Dimer/hs-TnI parametrelerinin Pulmoner Emboli ve NonSTE-Mİ ayrımında performanslarının ROC analizi	28

KISALTMALAR LİSTESİ

ACC	: American College of Cardiology (Amerikan Kardiyoloji Derneği)
AF	: Atrial Fibrilasyon
AHA	: American Heart Association (Amerikan Kalp Derneği)
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ALT	: Alanin Transaminaz
AMİ	: Akut Miyokard Enfarktüsü
APE	: Akut Pulmoner Emboli
ARTS	: Arterial Revascularization Therapies Study (Arteryal Revaskülarizasyon Tedavileri Çalışması)
AS	: Acil Servis
AST	: Aspartat Transaminaz
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
BTPA	: Pulmoner Anjiyografi Bilgisayarlı Tomografi
CK	: Kreatinin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz Miyokard Band
DD	: D-Dimer
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
DVT	: Derin Ven Trombozu
EAA	: Eğri Altında Kalan Alan
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
GA	: Güven Aralığı
hs-TnI	: Yüksek Duyarlılıklı Troponin I
HT	: Hipertansiyon
ICPS	: International Classification for Patient Safety
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MAP	: Ortalama Arter Kan Basıncı
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
NonSTE-Mİ	: ST Yükselmeli Olmayan Miyokard Enfarktüsü
OKS	: Oral Kontraseptif
PA	: Pulmoner Arter
PCI	: Perkütan Koroner Girişim
PE	: Pulmoner Emboli
PESI	: Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi
PVD	: Pulmoner Vasküler Direnç
ROC	: Receiver Operating Characteristic (Alicı İşlem Karakteristiği)
S1Q3T3	: D1 Derivasyonunda Derin S Dalgası Görülmesi, D3 Derivasyonunda Q Dalgası ve Ters T Dalgası Görülmesi
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
STEMİ	: ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü
SYNTAX	: SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery
TnC	: Troponin C
TnI	: Troponin I
TnT	: Troponin T
USAP	: Unstabil Anjina Pektoris
USG	: Ultrasonografi
VCİ	: Vena Cava Inferior
VCS	: Vena Cava Superior
VQ	: Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi
VTE	: Venöz Tromboemboli

ÖZET

Amaç: Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran ve akut pulmoner emboli ve/veya ST Yükselmeli Olmayan Miyokard Enfarktüsü tanısı konulan hastalarda D-Dimer/high sensitive troponin I oranının, bu iki hastalığın ayırıcı tanısında etkinliğinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Acil servise göğüs ağrısı nedeni ile başvuran, 18 yaş üzeri, dosya kayıtları ve pulmoner anjiyografi bilgisayarlı tomografi ile pulmoner arterde ve/veya ilgili arter dallarında embolisi olan akut pulmoner emboli tanısı alan hastalar ve yüksek duyarlılıklı high sensitive troponin I düzeyi ile ST Yükselmeli Olmayan Miyokard Enfarktüsü tanısı alan hastalar dahil edildi. Tüm veriler SPSS 24.0 ile hesaplanarak değerlendirildi.

Bulgular: Acil servise başvuran 219 pulmoner emboli ve 385 ST Yükselmeli Olmayan Miyokard Enfarktüsü tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. D-Dimer/ high sensitive troponin I oranı akut pulmoner emboli tanılı hastalarda, ST Yükselmeli Olmayan Miyokard Enfarktüsü hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görüldü. Aynı şekilde D-Dimer/ Kreatin kinaz miyokard band düzeyleri de pulmoner emboli tanılı hastalarda ST Yükselmeli Olmayan Miyokard Enfarktüsü hastalarına göre anlamlı derecede yüksekti. Akut pulmoner emboli hastalarının yaş ortalamasının ST Yükselmeli Olmayan Miyokard Enfarktüsü hastalarına göre daha yüksek olduğu saptandı. D-Dimer düzeyi pulmoner emboli hastalarında yüksek iken, high sensitive troponin I düzeyi ST Yükselmeli Olmayan Miyokard Enfarktüsü hastalarında yüksek saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda D-Dimer/ high sensitive troponin I oranının bu iki hastalık grubunun ayırıcı tanısında bağımsız ve etkin bir tahmin edici olarak kullanılabileceğini saptadık. Acil tıp klinisyenleri için, bu parametrenin, hızla hesaplanabilir, ucuz ve kolay erişilebilir özellikleri ile fayda sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, ST yükselmeli olmayan miyokard enfarktüsü, D-Dimer, high sensitive troponin I

ABSTRACT

Aim: It was aimed to investigate whether the D-Dimer/high sensitive troponin I ratio is effective in the differential diagnosis of patients admitted to the emergency department with chest pain and diagnosed with acute pulmonary embolism and/or Non-ST Elevation Myocardial Infarction.

Material and method: Patients who were admitted to the emergency department with chest pain, over 18 years of age, diagnosed with acute pulmonary embolism with embolism in the pulmonary artery and/or related artery branches by file records and pulmonary angiography computed tomography, and patients diagnosed with Non-ST Elevation Myocardial Infarction with high sensitive troponin I level were included. All data were evaluated by calculating with SPSS 24.0.

Findings: 219 pulmonary embolism and 385 Non-ST Elevation Myocardial Infarction patients admitted to the emergency department were included in the study. D-Dimer/ high sensitive troponin I ratio was found to be statistically significantly higher in patients with acute pulmonary embolism compared to patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction. Likewise, D-Dimer/ Creatine kinase myocardial band levels were significantly higher in patients with pulmonary embolism than in patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction. It was determined that the mean age of patients with acute pulmonary embolism was higher than those of Non-ST Elevation Myocardial Infarction patients. While D-Dimer level was high in pulmonary embolism patients, high sensitive troponin I level was found to be high in Non-ST Elevation Myocardial Infarction patients.

Conclusion: In our study, we determined that the D-Dimer/ high sensitive troponin I ratio can be used as an independent and effective predictor in the differential diagnosis of these two diseases. We believe that this parameter can be beneficial for emergency medicine clinicians with its rapidly calculable, inexpensive and easily accessible features.

Key words: Pulmonary embolism, Non-ST Elevation Myocardial Infarction, D-Dimer, high sensitive troponin I

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Göğüs ağrısı acile başvuran hastalarda sıkça görülen şikayetlerdendir. Akut pulmoner emboli (APE) ve akut koroner sendrom (AKS) ise bu semptomlarla başvuran vakalarda ciddi morbidite ve mortalite nedenidir (1). Hastalar için en yararlı tedaviyi belirlemek, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için bu iki ölümcül durumun hızlıca belirlenmesi önemli rol oynar. APE'li vakalar nefes darlığı, göğüs ağrısı, elektrokardiyografide (EKG) anormalliklerle beraber kardiyak belirteçlerin artışı ile de görülebilir (2, 3). ST segment yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsünü (NonSTE-Mİ), kardiyak marker yüksekliği görülen APE'den ayırt etmek her zaman kolay değildir (4, 5).

Pulmoner emboli (PE) görece sık görülen kardiyovasküler bir hastalıktır. Pulmoner arter (PA) lümenindeki pıhtı bu arteri tıkayarak ölümcül sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olabilir. PE, birçok semptomla gelebileceği için teşhisi gecikebilir. Ancak tanı aldıktan sonra acil müdahale etkin olduğundan erken tanı önemlidir. İlk müdahale pulmoner arterdeki akımın yeniden sağlanmasını hedefler. Acil tedavi ve tekrarlayan pıhtıların pulmoner arterleri tıkamasının önlenmesi için antikoagülasyon, hastaya uygun algoritma ile değerlendirilmelidir (6).

AKS, koroner arterlerin dolaşımının ve kalbe giden oksijenin kısmen ya da tamamen azalmasından kaynaklanır (7, 8). Ateroskleroz zemininde oluşan plakta rüptür veya zedelenme koroner arterde trombüs oluşumuna neden olur (7, 9). ST yükselmeli Mİ (STEMİ), tam kat kalp duvarı iskemisi ya da koroner dolaşımın tamamen tıkanması ile alakalıdır. Bu durum miyokardiyal dokunun nekrozuna ve kalbin pompa fonksiyonunun bozulmasına neden olur (10). NonSTE-Mİ ise farklı olarak, koroner dolaşımı azaltan damarda darlığa ve akım yönünde miyokardiyal iskemiyeye yol açar (7-9). NonSTE-Mİ vakalarının 1/4'ünde lümeni tam dolduran tıkanıklık görülür (8). NonSTE-Mİ ve STEMİ'nin birincil ve ikincil tedavileri farklı prosedürler ile yönetilir (7, 9, 11).

Acile göğüs ağrısı ya da nefes darlığı ile gelen hastaların belirlenebilmesi amacıyla farklı biyokimyasal biyobelirteçler kullanılmıştır (4, 5). D-Dimer (DD) çapraz bağlı bir fibrin yıkım ürünüdür. D-Dimer, APE tanınmasında ya da ekartasyonunda sıkça kullanılan faydalı bir belirteçtir. APE' de yüksek duyarlıdır (2,

12-14). Ancak D-Dimer düzeyi NonSTE-Mİ gibi çeşitli hastalıklarda da yüksek saptanabilir. Çünkü D-Dimer seviyesi fibrine has bir belirteçtir (15-17). NonSTE-Mİ tanısı için en faydalı biyobelirteçler kardiyak troponinlerdir. Ama PE veya aort diseksiyonu gibi ölümcül hastalıklar troponin seviyelerinin artışına neden olabilir (18, 19). Bu yüzden acil servis hekimleri tarafından APE ve NonSTE-Mİ ayırıcı tanısı gecikmekte ve zorlaşabilmektedir.

Yaptığımız literatür taramasında, APE ile NonSTE-MI ayırıcı tanısında D-Dimer/Yüksek Duyarlılıklı Troponin I (hs-TnI) oranının kullanıldığı ve etkin olup olmadığını ortaya koyan bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmada, APE ve NonSTE-Mİ ayırıcı tanısında, D-Dimer/hs-TnI oranının etkinliğinin olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT PULMONER EMBOLİ TANIMI

Akut Pulmoner Emboli, değişik klinik bulgularla ortaya çıkan sık görülen kardiyovasküler, akut bir hastalıktır (20).

APE, yaygın olarak alt ekstremitte derin baldır venöz yapılardan kaynaklı trombüslerin veya başka büyük venöz yapılardan trombüsten farklı materyallerin embolizasyonu ile oluşan, pulmoner arteriyel sistemdeki farklı boyut ve lokasyonda gerçekleşen tıkanıklık sonucu oluşur. Sık görülen ve mortal seyreden bir hastalıktır. Pulmoner arterdeki darlık, genelde derin ven trombozuna (DVT) bağlı trombüslere veya parçalarına bağlı oluşur. Kronik tromboemboli, pulmoner hipertansiyon (HT) ve kor pulmonale gibi geç dönemde komplikasyonların görülmesi erken teşhis ve tedaviyle azaltılabilir, mortalite ciddi düzeyde etkilenir (21).

2.1.1. Sınıflama

Pulmoner emboli sınıflaması için birden fazla sınıflama kullanılabilir. Bunlar arasında gereken risk ölçütlerine göre hastalar 3 gruba ayrılmaktadır (20). Sistolik tansiyonun 90 mm/Hg'den düşük olması ya da kan basıncının 15 dakikada 40 mm/Hg'den fazla düşmesi masif PE olarak değerlendirilir (22). Nonmasif PE, sağ ventrikül disfonksiyonu ya da miyokardın hasarının (yüksek duyarlılıklı troponin I) bulgularına göre orta veya düşük riskli PE olarak sınıflandırılabilir (20).

Akut PE hiç bulgu vermeden kalabilir ya da tesadüfen tanı alabilir. Bu yüzden epidemiyolojiyi belirlemek zordur. Ani ölümle bazı vakalar karşımıza çıkabilir (23).

2.1.2. Epidemiyoloji

Venöz tromboembolizmin (VTE) yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır. Yıllık insidansın, sessiz seyreden klinik veya tanı almadan kaybedilen vakalar nedeniyle daha fazla olduğu düşünülmektedir. Risk yaş ilerledikçe yükselir ve 80 yaşın üzerinde, 50 yaş altına göre ortalama 10 kat artar (24, 25). Doğurgan yaş grubundaki kadınlarda, gebelik ve oral kontraseptif (OKS) kullanımına bağlı venöz

tromboembolizm görülme sıklığında artış görülmesine rağmen, genelde erkek ve kadın cinsiyette eşit oranda rastlanır (26, 27). VTE kış aylarında artarak mevsimsel değişiklik gösterir (28, 29). Daha önce VTE görülen hastaların ailelerinde insidans artmış olup, kardeşlerinde riskin %300 arttığı görülmüştür (30, 31). Tedavisi yapılmayan APE vakalarında ölüm oranı %25-30 civarında iken, tedavisi yapılanlarda bu oran %2-8 civarında görülmektedir (32). Ölüm oranı malignite, kardiyak ek hastalık varlığı ve yaştan ilerlemesiyle doğru oranda artmaktadır (33). Hastaların %5-23'ünde, tedavi olmasına rağmen yeniden VTE görülebilir (34). Hastalığın tekrarlama ihtimalinin en çok arttığı dönem tedavi sonlanmasından 180-365 gün sonrasıdır (35). Nedeni bilinmeyen olgularda, malignite ve kanama bozukluğu olan vakalarda tekrarlama ihtimali daha fazladır (36-38). Tedavi sonrası D-Dimer seviyeleri yüksek seyreden vakalarda tekrarlama ihtimali daha yüksek görülmüştür (39, 40).

2.1.3. Risk Faktörleri

İntravasküler pıhtılaşma nedenleri, 'venöz zedelenme, staz ve hiperkoagülopati' üçlüsünden oluşmaktadır. VTE hastalarının %75'inde, bu faktörlere neden olan kazanılmış ya da kalıtsal faktörler görülür (41). Malignite veya tromboza eğilim ihtimali, nedeni bilinmeyen vakalarda yüksek görülmüştür (42, 43).

Tablo 1. VTE risk faktörleri

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

Faktör V Leiden mutasyonu, protein S, protein C ve antitrombin azlığı hiperkoagülopatinin en sık genetik nedenlerindendir (44). Faktör V Leiden yaygınlığı ülkemizde %10 oranında görülmektedir (45).

OKS kullanımı doğurganlık dönemindeki kadınlarda en çok rastlanan nedenlerdendir (46). Hamilelikte venöz geri dönüşün azalması ve hiperkoagülopati artışı sonucu emboli ihtimali 5 kat fazladır (45). Hamileliğin 3. Trimesterinde ya da doğum sonrası 6. haftada, hamile olmayana oranla 60 kat yüksektir (47). Malignite, VTE' ye neden olan önemli bir risk faktörüdür (48, 49). Pankreas maligniteleri VTE ile en çok ilgili neoplazm türüdür (50). Tütün kullanımı, yüksek beden kitle indeksi, hiperlipidemi, kan basıncı yüksekliği ve diyabetes mellitus (DM) sık görülen risk faktörleri olarak değerlendirilebilir (51, 52). İskemik stroke geçirmiş vakalarda VTE ihtimali %30-80 olarak belirlenmiştir (35).

2.1.4. Patofizyoloji

APE'nin en önemli etkisi, şant, ventilasyon/perfüzyonun bozulması ya da azalmış oksijenizasyon olarak görülür ve vakaların ortalama %85'inde hipoksemiye neden olur. Pulmoner arter akımında oluşan azalma pulmoner vasküler direncin (PVD) artışına yol açar. Böylece sağ ventrikül debisini azaltır. Sol ventrikül preloadu ve kalbin her vuruda pompalamış olduğu kan miktarında azalmaya neden olur.

Vasküler darlığın artışı, hipokseminin artışına, damar büzülmesine ve pulmoner arter basıncının artmasına katkıda bulunur. Pulmoner dolaşımı sağlamak için sağ ventrikül sistolik kan basıncını oluşturmakta yeterli olamaz. Kardiyak ve vasküler patolojisi bulunmayan vakalarda ortalama PA basıncında önemli artmanın meydana gelmesi için pulmoner dolaşımın >%50 tıkanıklığı oluşmalıdır. Ek kardiyak ve vasküler patolojisi olan vakalarda minimal bir darlık nedeniyle sağ kardiyak yetmezlik gelişebilir (53).

APE vakalarının büyük bir kısmı alt ekstremitte proksimal derin venlerinden köken alır. İliofemoral venler, vena cava inferior (VCI), üst ekstremitte venleri, vena cava superior (VCS) ve sağ kalp boşluklarından da kaynaklanabilir (54, 55)

Büyük trombüsler, akciğere ulaştıktan sonra ana PA bifurkasyonuna ya da lobar dallara oturarak hemodinamiyi bozar. Daha ufak olanlar ise daha ileri giderek etrafındaki parietal plevrada enflamasyon oluşturur. Bu durum plöretik ağrının

oluşmasını sağlar (56). APE’de gaz değiş tokuşunun bozulması, sürfaktan işlev bozukluğuna neden olan inflamatuvar mediatörlerin artışı, atelektazi ve intrapulmoner şant oluşmasıyla alakalıdır.

Tansiyon düşüklüğü, sağ ventrikül atımını sınırlayan ve sol ventrikül preloadunu kısıtlayan, yükselen PVD’in kalp attım hacmini düşürmesinden dolayı oluşur. PVD damarın trombüs ve vazokonstriksiyon sonucu kapanması, inflamatuvar biyobelirteçlerin ve oksijen düşüklüğü nedeniyle de alakalıdır (57).

2.1.5. Klinik

PE; nefes darlığı ve plöretik göğüs ağrısı gibi klasik semptomlarla karşımıza çıkabileceği gibi, günler-haftalar boyunca süren sinsi seyreden nefes darlığı ya da senkop gibi daha az karakteristik semptomlarla belirti verebilir (58). Bundan dolayı potansiyel kardiyopulmoner semptomlarla gelen hastalarda PE için klinisyenlerin daha şüpheli olması gerekmektedir, çünkü PE tanısının atlanması ya da geç tanı konulması çok ciddi sonuçlara neden olabilir (59). PE’nin diğer klinik semptomları ve bulguları arasında oksijen satürasyon düşüklüğü, hipotansiyon, taşikardi, efor dispnesi, öksürük, kanlı balgam (hemoptizi), halsizlik, substernal göğüs ağrısı, diaforez, ateş, baş dönmesi, mental durum değişikliği, solunum yetmezliği, ekstremitelerde tek taraflı şişlik sayılabilir. Görüldüğü üzere klinik olarak çok çeşitli şekillerde karşımıza çıkabilir (60).

2.1.6. Tanı Yöntemleri

2.1.6.1. Klinik Skorlama

Hastaların klinik risk değerlendirmesinde farklı skorlama sistemleri bulunmaktadır. APE’yi ekarte etmek için D-Dimer testi ile birlikte farklı skorlama sistemleri karşılaştırılmış (Wells, basitleştirilmiş Wells, Geneva, modifiye Geneva) ve normal aralıktaki D-Dimer ile birleştirildiğinde, yaklaşık olarak aynı sonuca ulaşılmıştır (61).

Tablo 2. Wells skorlama sistemi (62)

Semptom	Skor
• DVT'nin klinik işaretleri ve semptomları (bacakta şişlik, derin venlerin palpasyonunda ağrı)	3
• PE'den daha olası bir tanı olmaması	3
• Kalp atım hızı >100 atım/dakika	1.5
• Son 4 hafta içinde geçirilmiş cerrahi ya da immobilizasyon	1.5
• Geçirilmiş DVT/PE	1.5
• Hemoptizi	1
• Malignensi (tedavi aşamasında, son 6 ay içinde tedavi olmuş, veya palyatif)	1
Klinik olasılık	Total skor
• PE muhtemel değil	≤4
• PE muhtemel	>4

Tablo 3. Revize Geneva kriterleri (62)

Kriterler	Puan
• >65 yaş	1
• Geçirilmiş emboli öyküsü	3
• Geçirilmiş cerrahi öyküsü	2
• Tedavi edilme aşamasında olan, tedavi edilen ya da tedavi edilemeyen kanser öyküsü	2
• Tek taraflı ayak ağrısı	3
• Alt ekstremitede tek taraflı ödem, palpasyonla ağrı	4
• Hemoptizi	2
• Kalp hızı: 75-94 atım /dakika	3
• >95 atım /dakika	5
Olasılık	Skor
• Yüksek	>10
• Orta	4-10
• Düşük	0-3

2.1.6.2. Laboratuvar Teknikleri

2.1.6.2.1. İskemi modifiye albumin

D-dimer yerine kullanılan bir testtir. APE için %93 hassas ve %75 özgüldür (63). Yüksekliği D-Dimer'den daha anlamlı olmasına rağmen tek kullanımının bir değeri yoktur. Modifiye albümin değerinin de D-Dimer gibi skorlama sistemleriyle değerlendirilmesi gerekmektedir (64).

2.1.6.2.2. Arter kan gazı

Birçok vakada hipoksi, düşük karbondioksit düzeyi, solunumsal alkaloz görülebilir (65). Arter kan gazında bozukluk olmaması APE'yi dışlamaz (66).

Arteriyel oksijen düzeyleri >%95 olan hastaların ölüm riski, hipoksik vakalara oranla düşük görülür (67).

2.1.6.2.3. Beyin natriüretik peptit (BNP)

Beyin natriüretik peptit (BNP) APE’de tanıda kullanılan bir test değildir. Ancak PE hastalarında artış gösterebilir. BNP, APE hastalarında % 60 hassas, % 62 spesifiktir (68).

2.1.6.3. Görüntüleme

2.1.6.3.1. Akciğer grafisi

APE vakalarının akciğer grafisinde herhangi bir bulguya rastlanmayabilir. %20-40’ında normal görülebilir. Hampton hörgücü ve Westmark işareti görülmesi PE şüphesini arttırmakla beraber nadiren gözlenir (69).

2.1.6.3.2. Elektrokardiyografi

APE hastalarında EKG’de birçok patoloji görülebilir. Bu hastalarda en sık sinüs taşikardisi, ST segmenti ve T dalgası değişiklikleri izlenebilir. D1 derivasyonunda derin S dalgası görülmesi, D3 derivasyonunda Q dalgası ve ters T dalgası görülmesi (S1Q3T3), APE ihtimalini artıran değişikliklerdendir (70).

Tablo 4. APE’de görülebilecek EKG bulguları

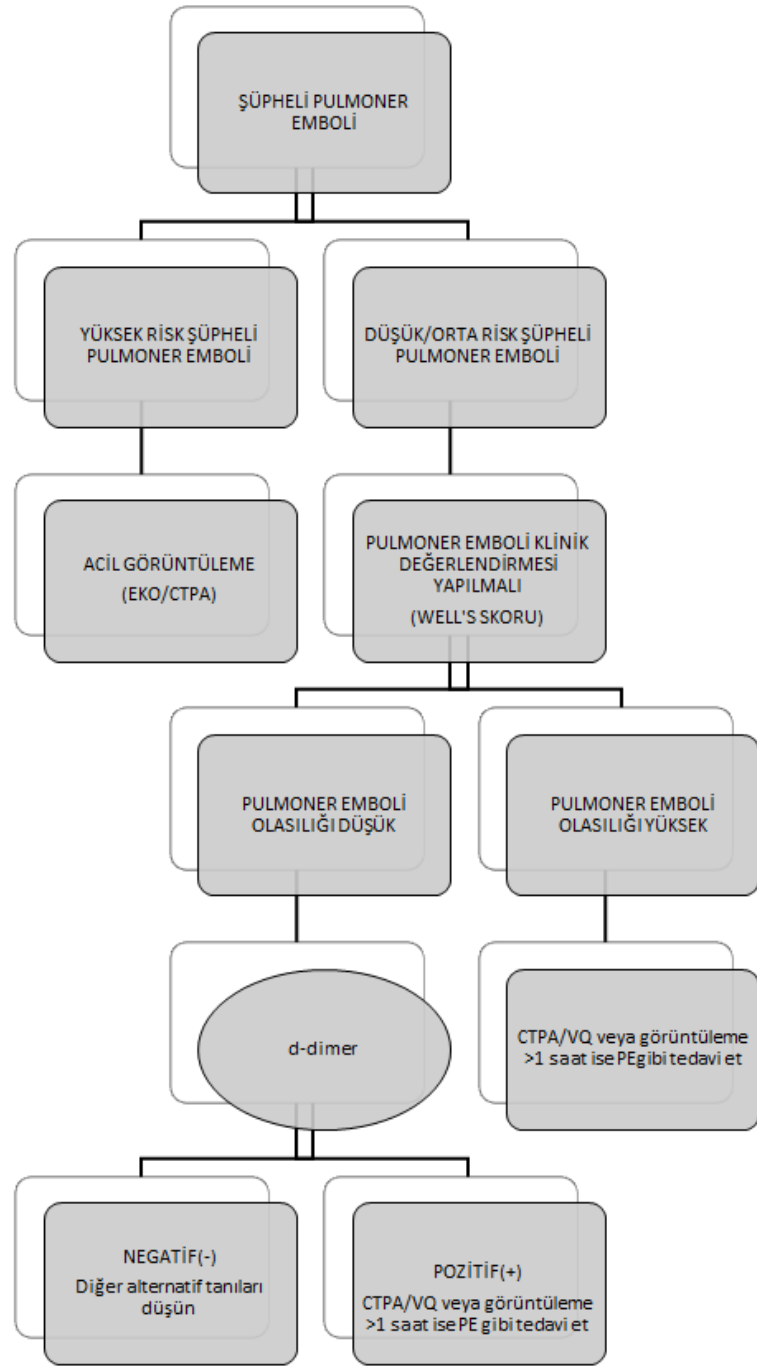
• Sinüs taşikardisi • Atrial fibrilasyon • S1Q3T3 • D3 ve aVF’de Q dalgası • V1 de QR • Sağ aks sapması • Sağ ventrikül yüklenme bulguları: - Sağ ventrikül yüklenme bulguları - V1-V3 ya da V4’e kadar T dalgalarında negatifleşme - V5’te S dalgası
Sağ dal bloğu
V4-6 da ST çökmesi
V1, aVR ve D3’ de ST yükselmesi

2.1.6.3.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO), APE tanısında daha çok tanı destekleyici yöntem olarak kullanılır. McConnell bulgusu (sağ ventrikül ile apeks arasındaki duvarda hareket bozukluğu) önemli bir bulgudur (71). EKO'da belirli bir problem olmadan kalp boşluklarında sağ ventrikül /sol ventrikül boyutunun >1 olması sağ ventrikülün büyüdüğü ve sağ ventrikül çalışma bozukluğunun belirtisi olarak tanımlanmıştır (72). Ulaşımı kolaydır ve hızlı sonuç verir. Aynı zamanda takipte, gelişebilecek değişiklikleri gösterir. Perikardiyal efüzyon ve aort diseksiyonu gibi diğer patolojileri göstermede yararlıdır (73).

2.1.7. Algoritmik Tanı Yaklaşımları

Tanısal algoritmalar ve teknikler 10 yılı aşkın süredir kısmen aynı kalmıştır; pulmoner anjiyografi bilgisayarlı tomografi (BTPA) temel kullanılan görüntü yöntemidir. Fakat iyonize radyasyon içerdiği için tüm şüpheli vakalarda kullanmak uygun değildir; klinik olasılık skorları ve D-Dimer testi düşük olasılıklı hastaları belirlemede kullanılır. Birçok klinik olasılık skoru bulunmasına rağmen, Wells skoru uluslararası tanı algoritmasında en sık kullanılan skordur. PE'nin düşük olasılıklı olduğu klinik durumlarda D-Dimer testi yüksek negatif prediktif değere sahiptir; bununla birlikte D-Dimer artmışsa ve klinik şüphe yüksekse tanısal görüntüleme yapılmalıdır. Yaşa göre uyarlanmış D-Dimer seviyeleri için son zamanlarda yüksek bir yönelim olsa da rutin pratikte kullanımı açısından henüz yeterli öneme sahip değildir. Özellikle gebelik, inflamasyon ve kanser gibi bazı durumlarda, hastalara görüntülenme yapılması açısından D-Dimer bir kriter olarak kullanılamaz (59).



Şekil 1. Pulmoner emboli tanı şeması

Yeni başlangıçlı aritmi, hipovolemi veya sepsisle ilişkili olmaksızın kardiyak arrest, Sistolik kan basıncı <90 mmHg, kan basıncında 15 dakika süresince ≥ 40 mmHg düşmesi. CTPA = bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi; VQ = ventilasyon perfüzyon sintigrafisi (59)

Bacak venlerinin Doppler ultrasonografisi (USG), gebelik gibi radyasyondan kaçınılması gereken durumlarda CTPA'ya alternatif iyi bir stratejidir. Fakat hamile

olmayan hastalarda, tanıda yeterli verimi sağlamaz ve yaklaşık 10 vakadan 1'inde pozitif bulgu verir (74). VQ taraması, normal akciğer radyografisi olan hastalarda kullanılabilir. Yarım doz perfüzyon taraması gebe hastalarda opsiyonel olarak kullanılabilir (59).

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte, BTPA pulmoner sirkülasyondaki küçük dolum defektlerini bile gösterir hale gelmiştir. Bu dolum defektlerinin emboli olduğunun kesin olduğu durumlarda, klinisyen için bu tür küçük hacimli pıhtıların bulgulara sebep olup olmadığını ayırt etmek önemlidir; örneğin izole bir subsegmental PE, senkop ile başvuran hastayı açıklamada yetersiz kalabilir. Öte yandan, zayıf kontrast opasifikasyonunun veya solunum artefaktının olduğu durumlarda, taramalar küçük periferik emboli olarak yanlış yorumlanabilir ve emboli boyutu <6 mm veya subsegmental olduğunda klinisyenler tarafından ortak karar verilmesi zorlaşabilir (75).

2.1.8. Prognostik Değerlendirme

Tansiyon düşüklüğü, APE'e bağlı kardiyovasküler çöküşün en değerli bulgusudur. Tansiyon düşüklüğü ve şok yakın dönemde mortalite ile direkt ilgilidir (76, 77). Prognoz belirlemek için yapılan skorlama sistemleri; ilk 1 aydaki ölüm, tekrarlama gibi klinik gidişatı göstermede kullanılır. Pulmoner emboli ciddiyet indeksi (PESI) en çok kullanılan skorlama sistemidir (78-81).

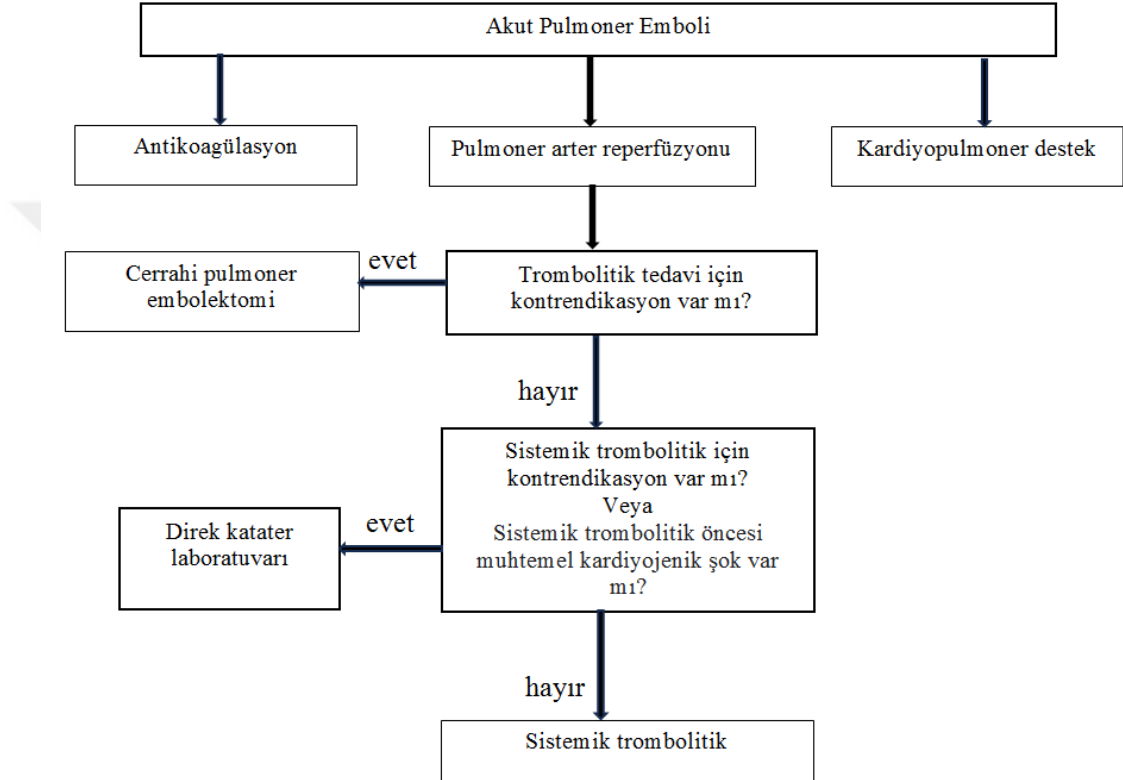
Tablo 5. Pulmoner emboli ciddiyet indeksi

Yaş	Puan
Erkek hasta	+10 puan
Malignite öyküsü	+30 puan
Kalp yetmezliği öyküsü	+10 puan
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10 puan
Nabız >110/dk	+20 puan
SKB <100 mm/Hg	+30 puan
Solunum sayısı >30/dk	+20 puan
Ateş <36 C	+20 puan
Mental durum değişikliği	+60 puan
Arteriyel oksijen saturasyonu <%90	+20 puan
TOPLAM	
Sınıf I: <65 puan	
Sınıf II: 66-85 puan	
Sınıf III: 86-105 puan	
Sınıf IV: 106-125 puan	
Sınıf V: >125 puan	

Sınıf 1 ve 2, 1 aylık ölüm riski için, düşük riskli hastaları belirlemede yüksek öneme sahiptir (80, 82, 83).

2.1.9. Tedavi Yaklaşımı

Algoritmik olarak tedavi yaklaşımı Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. APE de tedavi yaklaşımı (84)

2.2. ST YÜKSELMELİ OLMAYAN MİYOKARD ENFARKTÜSÜ

2.2.1. Akut Koroner Sendrom

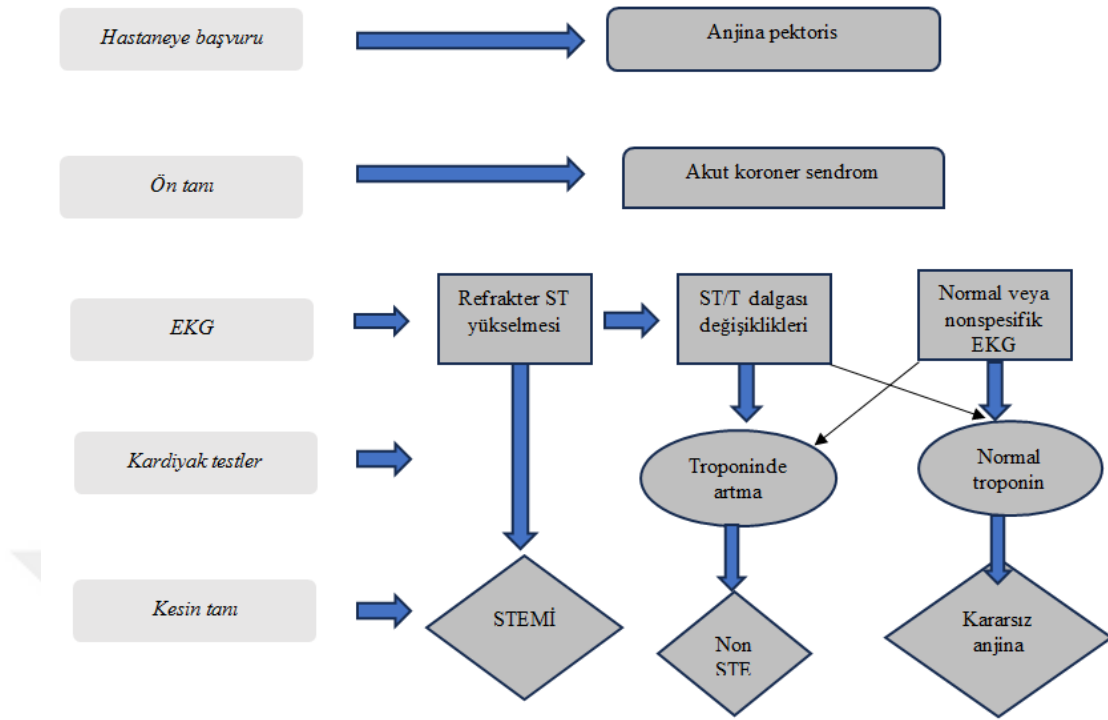
Koroner arterlerdeki aterosklerotik plağın yırtılması sonucu oluşan trombüslerle Koroner arterlerin tamamen veya kısmen tıkanması ile meydana gelen, kısa sürede gelişen ve miyokard dokusuna zarar veren, acil klinik oluşturan durumlar Akut koroner sendrom olarak adlandırılmaktadır (85). Gelişmiş ülkelerde akut koroner sendroma bağlı ölümler ilk sırada yer almakta ve yüksek morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Koroner arter hastalığı stabil anjina, unstabil anjina

pektoris (USAP), STEMI, NonSTE-MI, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm olarak karşımıza çıkar (86-88).

2.2.1.1. Tanımlama ve sınıflama

AKS hastalarında en önemli bulgular göğüs ağrısının baskı şeklinde, sıkışma hissi ve yanma olarak tariflenmesidir (89). Nefes darlığı, mide ağrısı, sol kola vuran ağrı göğüs ağrısı için eşdeğer semptom olarak değerlendirilir. AKS hastalarında klinik değişken olsa bile fizyopatoloji aynıdır. Tanı ve tedaviyi başlatan semptom göğüs ağrısı olsa AKS’de sınıflama EKG’ye göre yapılır (90).

1. Grup, göğüs ağrısı olan ve 20 dakikayı geçen ST segmentinde yüksekliği olan hastalardır. Bu grup STEMI olarak adlandırılmakta olup, akut tamamen ya da kısmi koroner darlığı göstermektedir. Tedavide öncelikli yaklaşım perkütan koroner girişim (PCI) veya PCI mümkün değilse fibrinolitik tedavi uygulamaktır(91). İlk 12 saatte koroner perfüzyonun yeniden sağlanması ölüm riskini azaltır.
2. Grup, göğüs ağrısı olan ama EKG’ de ST segmentinde yükselme olmayan, geçici ST derivasyonunda yükselme veya ST segmentinde depresyon, T dalgasındaki negatiflik, düzleşmeye veya normal olması ya da normal EKG ile karşımıza çıkabilir. Bu hastalarda yapılması gereken iskemi ve şikayetleri azaltmak, EKG ile hasta takibi ve kardiyak markerların ölçümünü yinelemektir. Troponin düzeylerindeki yükseklik veya düşüklük NonSTE-MI’ı gösterirken, kardiyak belirteçlerin normal olması USAP’ı gösterir. Bu hastalarda antitrombosit, antiagregan tedavi başlatılıp, erken dönemde PCI uygulanması önerilir(86-88).



Şekil 3. AKS yelpazesi (92)

AKS tipleri içinde en öznel tanı koyulan tip USAP'tır. USAP'ın 3 prezentasyonu bulunmaktadır. Bunlardan ilki yaklaşık 20 dakikadır olan dinlenmekle olan ya da çok az eforla oluşan göğüs ağrısıdır. İkincisi, 30 gün içinde ilk kez olan şiddetli göğüs ağrısı, üçüncüsü ise daha önce stabil anjina tanısı konulan hastaların şikayetlerinin sıklığının artması, uzun sürmesi ve şiddetinin artması olarak tanımlanabilir. USAP, NonSTE-Mİ veya stabil anjina ile de benzeyebilir. USAP tanımı için en uygun sınıflama Braunwald sınıflamasıdır. Troponin değerinin göğüs ağrısında göz önüne alınması birçok stabil anjinalı hastanın enfarktüs tanısı almasını sağlar. Troponin testleri sınırda olan hastalar USAP için riskli gruptadır.

NonST-Mİ da ST segmentinde elevasyon olmadan laboratuvar testleri ile miyokardiyal iskemi olduğu ispatlanarak tanı konulur. Erken dönemde troponin yüksekliği ve ST inversiyonu, depresyonu gibi durumlar riskin yüksek oluşunu belirtir. NonSTE-Mİ da kardiyak enzim (troponin) yüksekliği 2-3 gün içinde düşer. Kardiyak enzimlerin tekrarında düşüş eğiliminde olması bize NonSTE-Mİ tanısı için destek verir (93).

2.2.1.2. Patogenez

Aterosekloz ve buna bağlı gelişen durumlar kardiyovasküler hastalıkların en büyük kısmını kapsar. Aterosekloz, kronik enflamasyonun olduğu, risk faktörlerinin mevcut durumun hızlanarak hastalığın oluşmasına destek verdiği bir patolojidir (94). Genelde 1. dekada oluşumu başlar ancak komplikasyonları daha ileri yaşlarda görülen ilerleyici bir patolojidir. Zamanla aterosklerotik plaklar, koroner tıkanıklığa ya da plakların rüptüre olması ile AKS'ye neden olur (95). AKS bazen aterosekloz dışı nedenlere (arterit, travma, diseksiyon, spazm, tromboemboli, hemotolojik bozukluklar, kokain, kardiyak kataterizasyon) bağlı da gelişebilir.

Koroner damarlardaki plakta incelen fibröz kapsül yırtılarak akut koroner sendromun başlangıcını sağlar. Stres, egzersiz, ilaç kullanımı, travmalar başlatıcı etken olsa bile, bunlar olmadan da plak yırtılabilir. Plak rüptürü, genelde plağın boyutlarının artması durumunda görülür, plağın frajil ve büyük olması akut koroner sendrom için risk oluşturur. Plak rüptüre olunca fibrinoliz, trombosit ve koagülasyon kaskadı birlikte tromboz ve tromboliz sürecinde rol oynar. Böylece koroner arterlerde daralma ve uç damarlarda emboliler görülebilir (96). Bu yüzden koroner arterlerde tıkanıklık giderilse de kalbin dolaşımı tamamen gerçekleşmeyebilir. Koroner perfüzyonun tam sağlanamaması da hastalığın takibinde önemli rol oynar (97).

Akut miyokard enfarktüsü, koroner arterial damarın total oklüzyonu ile ağır iskemi nedeniyle yaklaşık 20 dakikada ortaya çıkar. Nekroz önce subendokarddan başlar zamanla epikarda uzanım gösterir (98). Hipoksiden kaynaklı nekroz oluşumu ihtimali kişiden kişiye değişebilir ve miyokarda gelen oksijen miktarı, miyokardın oksijen ihtiyacı ve daha önceki kondisyonundan etkilenir.

NonST-Mİ hastalarının 1/10'unda ve Q dalgası olmayan Mİ'da koroner damar neredeyse %100 tıkanmış olmasına rağmen gelişen kollateraller miyokardiyal nekrozu önleyebilir (96).

2.2.1.3. Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığında değiştirilebilir ve değiştirilemeyen faktörler bulunur. Bunlardan yaş (kadın cinsiyette >55 yaş, erkek cinsiyette >45 yaş), aile öyküsünün olması, erkek cinsiyet olması ve erken yaşta menopoza geçiş risk

faktörlerindendir. Smoker olmak, hareketsiz yaşam, hipertansiyon, diyabet ve lipid panel yüksekliği ise değiştirebileceğimiz risk faktörlerindendir (99-104). Bunlarla birlikte endotel disfonksiyonu, lipoprotein A, homosisteinemi ve c reaktif protein protein yükseklikleri de yakın zamanda risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (105).

2.2.1.4. Tanı

2.2.1.4.1. Klinik

NonSTE-Mİ'da genelde hastalar sol omuza ve kola, boğaz ya da çeneye vuran, ara ara ve hiç geçmeyen bir basıcı tarzda göğüs ağrısı ile başvururlar. Bununla beraber bayılma veya bayıllama, karın-mide ağrısı, nefes darlığı, mide bulantısı gibi şikayetleri olabilir. NonSTE-Mİ da göğüs ağrısı dışındaki şikayetler daha çok görülmektedir. Mide ağrısı, midede yanma, baticı göğüs ağrısı gibi şikayetler diyabeti olan hastalarda, kadın cinsiyette, kronik böbrek temezlikli hastalarda, ileri yaş hastalarda (75 yaş üzeri), genç hastalarda ve demansiflerde daha çok görülür (106).

2.2.1.4.2. Fizik Muayene

Fizik muayene genellikle normal olsa da pulmoner emboli, aort diseksiyonu, perikardit, pnömotoraks gibi ölümcül durumları dışlamak, risk sınıflaması yapmak ve kalp yetmezliğini değerlendirmek için önemlidir (107).

2.2.1.4.3. EKG

NonSTE-Mİ'da ST segment çöküşü, geçici olarak ST segment yüksekliği, T dalgasında değişiklikler EKG'de tipik olarak görülebilir (108). Erken dönemde sivri (hiperakut) T dalgası görülebilir. İlk EKG'de değişiklik yoksa ya da net bir bilgi vermiyorsa hastanın şikayetleri oluştuğunda EKG yeniden görülmeli ve şikayetlerinin olmadığı durumda çekilenlerle karşılaştırılmalıdır (109). Tamamen normal değerlendirilen EKG, USAP veya NonSTE-Mİ'ı dışlamaz. EKG'de özelliği olmayan ve taburcu olan hastaların 1/20'sinde USAP veya STEMI gelişebilir (110).

2.2.1.4.4. Laboratuvar

Kardiyak troponin, AKS'de ayırıcı tanıda ve risk değerlendirmesinde ciddi bir rol oynar. Kreatinin kinaz (CK) veya izoenzimi kreatin kinaz miyokard bandır (CK-MB), miyoglobine göre daha hassas ve spesifik bir markerdir. Kardiyak troponinler miyokarda hasarının göstergesidir. Ayrıca distalde gelişen embolilerin, aktif trombüslerin de göstergesi olarak değerlendirilebilir (111).

CK-MB, miyokardiyal iskemiden sonra 3-12 saatte artışa geçer, 24 saatte pik yapar. 2-3 gün içerisinde normal düzeyine ulaşır. Yüksek efor, kardiyoversiyon/defibrilasyon, elektrik çarpması, kas içi enjeksiyon, kalp ameliyatları sonrasında kanda yüksek saptanabilir. Renal yetmezlik ve hipotiroidi gibi durumlarda CK-MB yüksek görülebilir (112-114). CK-MB düzeyleri nekrozun boyutunu ve yaygınlığını öngörebilir (115).

Miyoglobin, kalp ve iskelet kaslarında bulunmakla beraber akut miyokard enfarktüsünde (AMİ) artar ancak spesifik değildir. İskemiden sonraki 4 saate nekroze miyokardiyal dokudan salınmaya başlar ve 1 gün kanda düzeyleri yüksek görülür. Göğüs ağrısı başlangıcından 6 saat sonra hala kanda yüksekliği görülmez ise kardiyak hasarın olmadığını göstermek için güvenilir bir durumdur (116).

2.2.1.5. Görüntüleme

2.2.1.5.1. Noninvaziv Görüntüleme Yöntemleri

Ekokardiyografi, en kolay erişilebilir görüntüleme yöntemi olup sol ventrikül değerlendirilmesini hızlı ve doğru şekilde gösterir. İskemide oluşan duvar kusurunu, bunun dışında ayırıcı tanıda aort diseksiyonu, aort darlığı, perikardiyal sıvı birikimini ve pulmoner emboliyi göstermesi açısından önemli bir yeri vardır (117).

Stres testi, 12 saat- 1 gün boyunca anjinası ve kalp yetmezliği olmayan hastalarda yapılabilir. Ancak kararsız anjinası olanlarda instabil plak varsa artan kalp yüküyle akut tıkanıklık ihtimali yüzünden güvenli değildir. Dobutamin ya da adenozin ile farmakolojik olarak stres testi yapılabilir (118).

2.2.1.5.2. İnvaziv Görüntüleme Yöntemi (Koroner Anjiyografi)

Koroner anjiyografi, görüntülemeye altın standarttır. Hastanın EKG verileri ve EKO'daki kalbin duvar hareketlerinin bozuklukları ile beraber değerlendirildiğinde mevcut duruma neden olan patolojiyi belirlemeyi sağlar. Şikayetleri devam eden ancak EKG'lerinde özellik olmayan hastalarda da koroner oklüzyonun olup olmadığını göstermesi açısından önemlidir (119).

2.2.1.6. SYNTAX II Skorlama Sistemi

SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) skoru, anjiyodaki lezyon miktarı, lokalizasyonu ve işlevsel etkisi gibi durumlar kullanılarak hazırlanan koroner arterlerin analizinde ciddi bulgular verir (120). SYNTAX skoru bazı prosedürler baz alınarak düzenlenmiştir. Bunlar;

1. American Heart Association (Amerikan Kalp Derneği-AHA) koroner damar segment sınıflama sisteminin, 'Arterial Revascularization Therapies Study (Arteryal Revaskülarizasyon Tedavileri Çalışması-ARTS)' çalışması için düzenlenmiş şekli
2. Leaman skoru
3. American College of Cardiology (Amerikan Kardiyoloji Derneği-ACC) / AHA lezyon sınıflama sistemi
 1. Tam tıkanıklı sınıflama sistemi
 2. Duke ve 'International Classification for Patient Safety (ICPS)' bifurkasyon sınıflama sistemi
 3. Uzman görüşleridir.

Bu sınıflamalar ve skorlamalar kendine has işlevsel ve anatomik özellikleri belirlemede kullanılır. SYNTAX skoru ise bu değişkenlerin hepsini kullanarak genişletilmiş ve daha doğru sonuçların oluşmasını sağlar (121).

SYNTAX I sadece koroner anatomiye değerlendirerek oluşturulan bir skorlama sistemiyken, SYNTAX II skoru, komplike koroner arter hastalığı olan vakalarda geç dönem kişiye özgü risk değerlendirmesi ile hastaya ait ek durumları hesaplayarak oluşturulan bir skorlama sistemidir. Bu ek durumlar; yaş, kreatinin klirensi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), ana koroner lezyonun olup olmaması, cinsiyet, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve periferik arter

hastalığı olup olmamasıdır (122-124). Bu skorlama hastanın perkütan girişim veya bypass durumunda 4 yıldaki mortaliteyi tahmin eder (125).

2.3. D-Dimer

Fibrinolitik sistem tarafından, trombüslerin düzenli olarak fragmente edilmesi sonucu D-Dimer meydana gelir. D-Dimer bir fibrin yıkım ürünüdür. D-Dimer, VTE tanısı için tanıda genel kullanıma girmiştir. D-Dimer düzeyi normal saptandığında APE veya DVT görülmesi beklenmez. D-Dimer testinin negatif prediktif değeri yüksekken, artmasının pozitif prediktif değeri düşüktür ve APE, DVT tanısını desteklemez (126). D-Dimer, VTE vakalarında antikoagülasyon tedavi süresini saptamak, yaygın damar içi pıhtılaşmayı belirlemek ve takip etmek için kullanılabilir (127). Yaşa göre uyarlanmış D-Dimer seviyeleri için son zamanlarda yüksek bir yönelim olsa da, rutin pratikte kullanımı açısından henüz yeterli öneme sahip değildir. Özellikle gebelik, inflamasyon ve kanser gibi bazı durumlarda, hastalara görüntülenme yapılması açısından D-Dimer bir kriter olarak kullanılamaz (59).

Yakın dönemde yapılan araştırmalarda D-Dimer düzeyi perkütan koroner girişim ile tedavi edilen koroner hastalığı olan vakaların sonuçları ve geç dönem yan etkiler için risk değerlendirmesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (128, 129). Bununla birlikte bazı kanser türleri, sepsis, aort diseksiyonu, iskemik serebrovasküler olaylar ve son zamanlarda COVID-19 hastalarının ölüm riski değerlendirilmesinde önemli bir rolü vardır (130).

Tablo 6. D-Dimer artışı görülen durumlar (131)

Fizyolojik	Patolojik
• >65 yaş • Gebelik • Sigara kullanımı • Yakın zamanda geçirilmiş travma veya cerrahi • Siyah ırk • Engellilik • Hastaneye yatış	• DVT, PE • Yaygın intravasküler koagülasyon bozukluğu • Kanser • Atrial fibrilasyon (AF) • Aort diseksiyonu • Orak hücreli anemi • Sepsis • Hepatik/renal yetmezlik • Konjestif kalp yetmezliği • Trombolitik tedavi

2.4. YÜKSEK DUYARLILIKLI TROPONİN I (HIGH SENSITIVE TROPONİN I)

Troponinler, iskelet ve kalp kasları filamanları içindeki yapısal proteinlerdir. Troponin kompleksi üç birimden oluşur ve kalsiyum iyonları ile kas kasılması düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (132). Troponin T (TnT) ve I (TnI) miyokard özgü proteinlerdir ve kardiyak troponinler olarak isimlendirilir. Troponin C (TnC) ise hem kalp hem de iskelet kaslarında sentezlenmektedir (133). Normal bir insanda serumda düşük düzeyde troponin C bulunur fakat erken dönemde sitozolden, geç dönemde kontraktıl aparatından kana salınmasıyla miyokard hasarında kanda yüksek düzeylerde ölçülebilir. Son zamanlarda yeni testler kandaki çok düşük troponin düzeylerini gösterebilir (Singulex Clarity-TnI gibi) (134).

European Society of Cardiology (ESC)'ye göre, AKS tanısını troponin düzeyine göre vereceksek; ilk testte troponin düzeyinde > 20 artış veya ilk testi normal/düşük gelen hastalarda 2. Testte %50 artış görülmesi gerekmektedir. Çağdaş duyarlı ve yüksek duyarlı kardiyak troponin (hs-cTn) testleri, geleneksel kardiyak biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında akut göğüs ağrısı olan hastalarda tanısal doğruluğu artırmıştır (135). High sensitive troponin düzeylerinde, 2.-3. Saatte tekrar test yapılabilir. 3 saatlik normal troponin düzeylerinin %99 negatif prediktif değeri vardır (136).

Tipik göğüs ağrısı ile hastaneye başvuran hastaların ilk değerlendirmesinde high-sensitive troponin kullanımı genel uygulama haline gelmiştir. Erken yükselmelerinden dolayı göğüs ağrısı ile acile başvuran hastalarda akut koroner sendrom tanısını koymak için geçen süreyi kısaltabilir. Miyokard iskemisine dair yüksek şüphe varsa troponin değerinde önemli bir artış büyük ihtimalle AKS göstergesidir. Ayrıca en son Avrupa ESC Kılavuz İlkeleri akut koroner sendrom tanılarının dışlanması için de kullanımını tavsiye etti. High sensitive troponinler akut koroner sendromlar dışında, bazı hastalıklarda da (pulmoner emboli, pnömoni, enfektif endokardit, AF, intrakranial kanama, kalp yetmezliği) ölüm riski ve geç dönem komplikasyonlar için güçlü parametrelerdir (137).

APE'de sağ ventrükül gerilimi artmış hastalarda miyosit hasarlanması nedeniyle troponin düzeyleri artabilir. Geniş bir alandaki pıhtılarda troponin artışı daha çok görülür ve daha kötü klinikle seyreder. Pulmoner embolide artmış troponin

düzeyleri sağ ventrikül disfonksiyonunun göstergesidir. Bu hastalarda kardiyogenik şok riski artmıştır ve troponin artışı, mortalitenin yükselmesi ile ilişkili bulunmuştur (138-140).

Tablo 7. Troponin artışının akut miyokard enfarktüsü dışında muhtemel artış nedenleri (141)

Kardiyak nedenler	Non-kardiyak nedenler
• Kalp yetmezliği • Miyokardit, endokardit, perikardit • Aort diseksiyonu • Aortik kapak hastalığı • Bradikardiler, kalp blokları • Kardiyak kontüzyon • Kardiyak cerrahiler • Kardiyoversiyon • Hipertrofik kardiyomiyopati • Miyokardiyal travma • Taşikardi/ Taşikardiler	• Pulmoner ödem • Pulmoner emboli • Kardiyotoksik ilaçlar • KOAH • Böbrek yetmezliği • Zorlu egzersiz • İnfiltratif hastalıklar • Pulmoner hipertansiyon • Rabdomiyoliz • Sepsis • İnme, subaraknoid kanama

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamız tek merkezli, retrospektif, kesitsel vaka çalışmasıdır. Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı sonrası çalışmaya başlandı (19.04.2023 tarihli, 124 sayılı toplantısının 2501 numaralı etik kurul onayı). Çalışma Helsinki Bildirgesi ve iyi klinik uygulamalara göre gerçekleştirildi.

Katılımcı Seçimi

Çalışmaya 1 Ocak 2020 ve 1 Ocak 2022 tarihleri arasında göğüs ağrısı ile acil servise başvuran 18 yaş üzeri, dosya kayıtları ve BTPA ile pulmoner arterde ve/veya ilgili arter dallarında embolisi olan akut pulmoner emboli tanısı alan hastalar ve yüksek duyarlılıklı (high sensitive) troponin I düzeyi ile NonSTE-Mİ tanısı alan hastalar dahil edildi. Tümü için hariç tutma kriterleri kayıtları incelenen hastalar pediatrik yaş grubu (<18yaş) olarak tanımlandı, dosya verilerine tam ulaşamayan hastalar, hasta dosyalarında yetersiz veri, göğüs ağrısına bağlı akut pulmoner emboli ve NonSTE-Mİ tanısı dışında diğer tanı alanlar hastalar dışlama kriterleri olarak belirlendi. Pulmoner emboli teşhisi, en az beş yıllık bilgisayarlı tomografi raporlama deneyimi olan bir radyolog tarafından yapılan raporlara dayanıyordu.

Çalışma İçin Yapılan İşlemler

Çalışmanın standart veri toplama kısmına hastaların demografik özelliklerinin yanında vital bulguları, başvuru anındaki labaratuvar parametreleri, EKG bulguları, acilde geçirdiği süre, hastane yatış süresi ve taburculuk bilgileri kaydedildi. Hastaneye yatış sırasında gerçekleşen ölümler hastane bilgi sistemi ve epikrizler aracılığı ile tespit edildi.

Hemogram ve biyokimyasal parametrelerin ölçümü için venöz kan örnekleri toplandı. Hemoglobinin, hematokrit ve platet değerleri hemogram olarak kaydedildi. Tam kan sayımında ölçümler Sysmex XN 10 (Automated Hematology Analyzer) kullanılarak yapıldı (XN serisi, Sysmex corporation, 1-5-1 Wakinnohama-Kaigandori Chou-ku, Kober 651-0073, Japonya otomatik ölçüm cihazı).

Biyokimyasal parametrelerden glukoz, üre, kreatinin, alanin transaminaz (ALT) , aspartat transaminaz (AST) , sodyum, potasyum, albumin, C-reaktif protein değerleri ve kardiyak belirteçlerden yüksek yoğunluklu Troponin I, CK-MB ve D-Dimer değerleri kaydedildi. Ölçümler beucher Coulter AU5800 (Beckman Coulter GmbH Europark Fichtenhain B 13 47807, Krefeld-Almanya) cihazı kullanılarak ölçüldü. Koagülasyon parametleri Siemens Sysmex CS-2500 cihazı ile ölçüldü.

Arteryal kan gazı parametleri Radiometere ABL90 Flex (Radiometer, Kopenhag, Danimarka) cihazı ile ölçüldü.

BTPA ölçümleri PHILIPS Ingenuity Core 128 (June-2017, Eindhoven-Hollanda) cihazı ile yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 24.0 ile hesaplanarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SS olarak ve kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılması, dağıtımına göre Student t testi, One way ANOVA veya Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis 1-way ANOVA testi ile yapıldı. Normal dağılımlı veriler için, varyansların homojenliği ile ilgili olarak, Scheffe ve Games-Howell testleri grupların çoklu karşılaştırmaları için kullanıldı. Normal olmayan dağılmış veriler için, grupların çoklu karşılaştırmalarında Benferroni ayarlı Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Grup ve gruplar arasındaki istatistiksel ayrıntılar tablolarda belirtilmiştir. Univaryans analizleri sonucunda önemli bulunan değişkenlerle Multivaryans Lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olması durumunda kabul edildi.

4. BULGULAR

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 01.01.2020 ve 01.01.2023 tarihleri arasında göğüs ağrısı ile başvuran 219 pulmoner emboli ile 385 NonSTE-Mİ tanısı konan toplam 604 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait demografik veriler Tablo 8’de gösterilmiştir. Pulmoner emboli tanısı alan hastaların yaş ortalaması (66.4 ± 14.8), NonSTE-Mİ tanısı alan hastaların yaş ortalamasına göre (61.8 ± 12.0) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti. Pulmoner emboli tanısı alan hastaların %53’ü (n=116) kadın iken, %47’si (n=103) erkekti. NonSTE-Mİ hastalarının ise %35,1’i (n=135) kadın iken, %64,9’u (n=250) erkekti. Kadın cinsiyet oranı pulmoner embolide NonSTE-Mİ’ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tablo 8. Demografik veriler

Değişkenler	PE (+) (n=219)	NONSTE-Mİ (+) (n=385)	p-değeri*
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SD	66.4 $\pm$ 14.8	61.8 $\pm$ 12.0	<0.001
Kadın cinsiyet, n (%)	116 (53.0)	135 (35.1)	<0.001

PE ile gelen hastaların nabız ortalaması 106 ± 19 iken, NonSTE-Mİ hastalarının 90 ± 14 idi ve istatistiksel olarak yüksekti ($p < 0.001$). PE ile gelen hastaların sistolik kan basıncı (SKB) 118 ± 27 mm/Hg iken, NonSTE-Mİ hastalarının 90 ± 14 mm/Hg idi ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). PE ile gelen hastaların diyastolik kan basıncı (DKB) 75 ± 15 mm/Hg iken, NonSTE-Mİ hastalarının 82 ± 13 mm/Hg idi ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). PE ile gelen hastaların ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) 89 ± 17 mm/Hg iken, NonSTE-Mİ hastalarının 100 ± 17 mm/Hg idi ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). PE ile gelen hastaların saturasyon yüzdeleri 90 ± 8 iken, NonSTE-Mİ hastalarının $96 \pm 5,5$ idi ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). Her iki hasta grubunda ölçülen ateş değerinde anlamlı bir fark görülmedi. Hastaların acil servise başvuru anındaki vital bulguları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Vital bulgular

Değişkenler	PE (+) (n=219)	NONSTE-Mİ (+) (n=385)	p-değeri*
Ateş (°C)	36.6 ±0.5	36.5 ±0.3	0,078
Nabız (atım/dk)	106±19	90±14	<0.001
SKB (mm/Hg)	118±27	133±25	<0.001
DKB (mm/Hg)	75±15	82±13	<0.001
MAP (mm/Hg)	89±17	100±17	<0.001
Saturasyon (%)	90±8	96±5,5	<0.001

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, MAP: Ortalama Arter Kan Basıncı

Hastaların acil servise ilk başvuru anından alınan laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 10'da verilmiştir. PE ile gelen hastaların ortalama glukoz değerleri 172 (85) mg/dl iken, NonSTE-Mİ hastalarının 136 (83) mg/dl idi ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). PE ile gelen hastaların hemoglobin değeri 12.1 ± 2.1 g/dl iken, NonSTE-Mİ hastalarının $13.2\pm1,8$ g/dl idi ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). PE ile gelen hastaların hematokrit değeri 36.8 ± 6.9 iken, NonSTE-Mİ hastalarının 39.5 ± 5.4 idi ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). PE ile gelen hastaların üre değeri 51 ± 30 mg/dl iken, NonSTE-Mİ hastalarının 40 ± 21 mg/dl idi ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). PE ile gelen hastaların CRP değeri 51 (17-116) mg/L iken, NonSTE-Mİ hastalarının 6 (3-17) mg/L idi ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). PE ile gelen hastaların albumin değeri $34,0\pm5,7$ g/L iken, NonSTE-Mİ hastalarının $37,6\pm3,9$ g/L idi ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). INR değerlerinde bakıldığında PE ile gelen hastalarda $1,2\pm1,0$ iken, NonSTE-Mİ hastalarında $1,0\pm0,1$ idi ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.005$). PE ile gelen hastaların laktat değeri 20 (13-30) (mmol/L) iken, NonSTE-Mİ hastalarının 13 (10-20) (mmol/L) idi ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$).

Tablo 10. Laboratuvar bulguları

Değişkenler	PE (+)	NONSTE-Mİ (+)	p-değeri*
	Ortalama±Standart sapma (n=219)	Ortalama±Standart sapma (n=385)	
Glukoz (mg/dl),	172 (85)	136 (83)	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	12.1±2.1	13.2±1,8	<0.001
Hematokrit (%)	36.8±6.9	39.5±5.4	<0.001
WBC (nmol/L)	13.3±4.8	11.9±4.1	0,083
Üre (mg/dl)	51±30	40±21	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	1,0±0,5	0,9±0,5	0,049
Platelet (×10 ³ /uL)	246±105	255±72	0,218
Sodyum (mmol/L)	137±5	136±4	0,079
Potasyum (mEq/L)	4.4±0.6	4.3±0.5	0,077
CRP (mg/L)	51 (17-116)	6 (3-17)	<0.001
Albumin (g/L)	34,0±5,7	37,6±3,9	<0.001
Kalsiyum (mg/L)	9,0±2,4	9,4±2,7	0,149
ALT (U/L)	21 (13-42)	23 (16-34)	0,239
aPTT (sn)	26±17	26±16	0,910
INR	1,2±1,0	1,0±0,1	0,005
Laktat (mmol/L)	20 (13-30)	13 (10-20)	<0.001

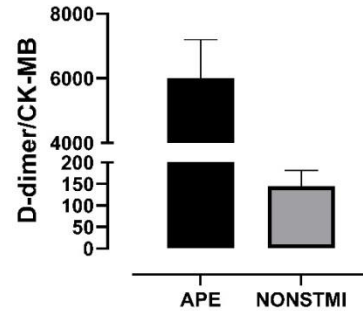
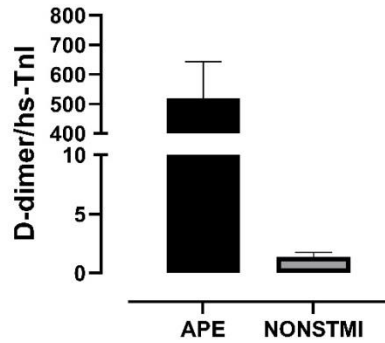
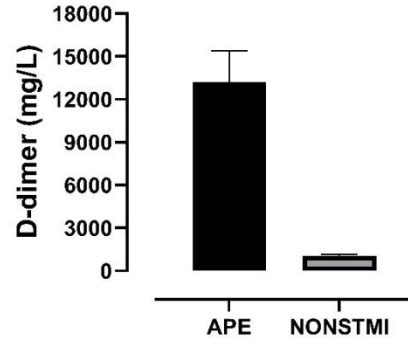
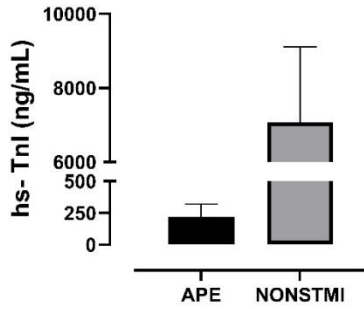
Hastaların kardiyak değerlendirmeleri ve mortalite oranları Tablo 11’de 11 ve Şekil 4’de verilmiş olup, her iki hasta grubunun ejeksiyon fraksiyonları arasında anlamlı bir fark görülmedi. PE ile gelen hastalarda hs-TnI düzeyi 32 (12-153) pg/ml iken, NonSTE-Mİ hastalarında bu düzey 2099 (845-5250) pg/ml idi ve istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0.001$). PE ile gelen hastalarda CK-MB düzeyi 2,4 (1,4-3,9) mcg/L iken, NonSTE-Mİ hastalarında bu düzey 16,5 (5,0-55,9) mcg/L idi ve istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0.001$). PE ile gelen hastalarda D-Dimer düzeyi 7620 (3810-15390) mcg/L iken, NonSTE-Mİ hastalarında bu düzey 520 (260-1250) mcg/L idi ve istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p<0.001$). PE ile gelen hastalarda D-Dimer/hs-TnI oranı 214 (58-642) iken, NonSTE-Mİ hastalarında bu düzey 0,28 (0,10-0,85) idi ve istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p<0.001$). PE ile gelen hastalarda D-Dimer/ CK-MB oranı 3130 (1375-

6115) iken, NonSTE-Mİ hastalarında bu düzey 34 (10-110) idi ve istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p<0.001$).

Hastaların hastaneye yatışından sonraki hastane içi mortalite oranlarına bakıldığında PE nedeni ile hastaneye yatan hastalarda mortalite oranı %21,1 (n=46) iken, NonSTE-Mİ nedeni ile yatanlarda bu oran %2,9 (n=11) idi ve PE hastalarında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0.001$).

Tablo 11. Kardiyak değerlendirme ve mortalite oranı

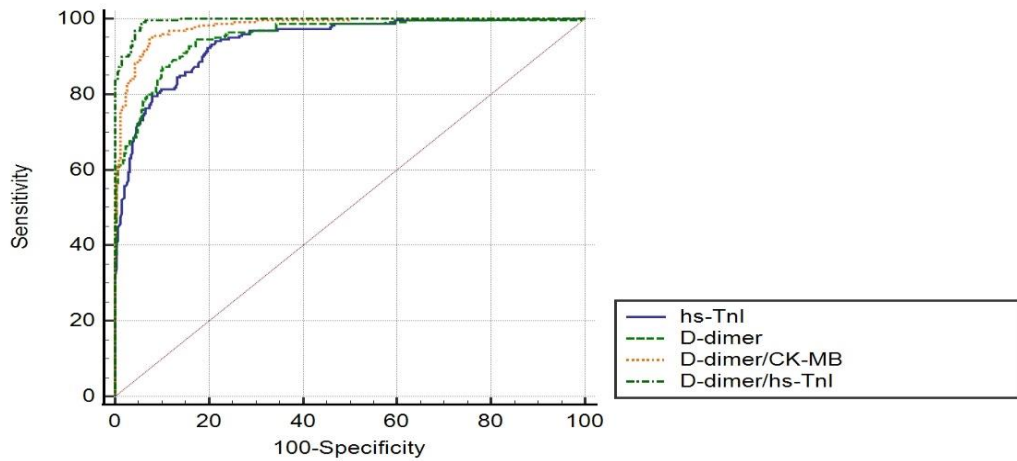
Değişkenler	PE (+)	NONSTE-Mİ (+)	p-değeri*
	Ortalama±Standart sapma (n=219)	Ortalama±Standart sapma (n=385)	
Ejeksiyon Fraksiyonu (EF)	50±10	48±11	0,178
*hs-TnI, pg/mL	32 (12-153)	2099 (845-5250)	*<<0.001
CK-MB (mcg/L)	2,4 (1,4-3,9)	16,5 (5,0-55,9)	<0.001
D-Dimer (mcg/L)	7620 (3810-15390)	520 (260-1250)	<0.001
D-Dimer/hs-TnI oranı	214 58-642	0,28 (0,10-0,85)	<0.001
D-dimer/ CK-MB oranı	3130 (1375-6115)	34 (10-110)	<0.001
Hastane içi mortalite, n (%)	46 (21.1)	11 (2.9)	<0.001



Şekil 4. Pulmoner Emboli ve NonSTE-Mİ hastalarında hs-TnI, D-Dimer, D-Dimer/hs-TnI, D-Dimer/CK-MB değerlerinin analizi

Pulmoner Embolinin NonSTE-Mİ'den ayırımında hs-TnI, D-Dimer, D-Dimer/CK-MB, D-Dimer/hs-TnI parametrelerinin performanslarının alıcı işlem karakteristiği (Receiver Operating Characteristic-ROC) analizi karşılaştırma tablosu Şekil 5 ve Tablo 12-13'de gösterilmektedir. Hastaların ROC analizlerine göre 5 parametrenin de hs-TnI ($p<0.001$), D-Dimer ($p<0.001$), CK-MB ($p<0.001$), D-Dimer/hs-TnI oranı ($p<0.001$), D-Dimer/CK-MB oranı ($p<0.001$) Pulmoner Emboli ve NonSTE-Mİ ayırımında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Yapılan karşılaştırmalarda eğri altında kalan alan (EAA) ile belirlenen prediktif değerler arasında D-Dimer/hs-TnI oranının $>4,4$ olmasının % 99,5 sensitivite ve % 94,0 spesifite ile (EAA: 0,995; %95 GA:0,99-0,99; $p<0.001$) pulmoner emboliyi NonSTE-Mİ'den ayırt etmede en önemli parametre olduğu tespit edildi.

D-Dimer/CK-MB oranının ise $>428,6$ olmasının % 95,4 sensitivite ve % 92,1 spesifite ile (EAA: 0,980; %95 GA:0,97-0,99; $p<0.001$) pulmoner emboli NonSTE-Mİ ayırımında anlamlı bir parametre olduğu görüldü. D-Dimer (EAA: 0,952; %95 GA:0,94-0,97; $p<0.001$) ve hs-TnI (EAA: 0,939; %95 GA: 0,92-0,96; $p<0.001$) oranlarının ise bu ayırımında kullanılabileceği fakat D-Dimer/hs-TnI ve D-Dimer/CK-MB oranlarına göre ayırıcı tanıda daha az etkili olduğu görüldü.



Şekil 5. hs-TnI, D-Dimer, D-Dimer/CK-MB, D-Dimer/hs-TnI parametrelerinin Pulmoner Emboli ve NonSTE-Mİ ayırımında performanslarının ROC analizi

Tablo 12. Hs-TnI, D-Dimer, D-Dimer/CK-MB, D-Dimer/hs-TnI parametrelerinin Pulmoner Emboli ve NonSTE-Mİ ayrımında performanslarının ROC analizi

Değişken	EAA	Cut-off value	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Standart Hata*	% 95 GA**	P değeri ***
hs- TnI	0,942	≤544	93,2	80,3	0,010	0,92- 0,96	<0,001
CK-MB	0,855	≤4,4	79,9	77,5	0,002	0,82-0,88	<0,001
D-Dimer	0,952	>1565	94,5	83,6	0,009	0,94-0,97	<0,001
D-Dimer/hs-TnI oranı	0,995	>4,4	99,5	94,0	0,002	0,99-0,99	<0,001
D-Dimer/CK-MB oranı	0,980	>428,6	95,4	92,1	0,005	0,97- 0,99	<0,001

* DeLong ve ark., 1988

**Binomial exact

***p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Kısaltmalar; EAA: eğri altındaki alan, GA: güven aralığı.

Tablo 13. Hs-TnI, D-Dimer, D-Dimer/CK-MB, D-Dimer/hs-TnI parametrelerinin Pulmoner Emboli ve NonSTE-Mİ ayrımında performanslarının karşılaştırılması

Değişken	EAA Arası Fark	%95 GA*	p**
hs-TnI ~ D-Dimer	0,0126	-0,0145- 0,0396	0,363
hs-TnI ~ D-Dimer/hs-TnI oranı	0,0553	0,0382- 0,0723	<0,001
hs-TnI ~ D-Dimer/CK-MB oranı	0,0406	0,0199 -0,0613	<0,001
D-Dimer ~ D-Dimer/hs-TnI oranı	0,0427	0,0259- 0,0595	<0,001
D-Dimer ~ D-Dimer/CK-MB oranı	0,0281	0,0133- 0,0429	<0,001
D-Dimer/hs-TnI oranı ~ D-Dimer/CK-MB oranı	0,0146	0,00592- 0,0233	0,001

* DeLong ve ark., 1988

**p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Kısaltmalar; EAA: eğri altındaki alan, GA: güven aralığı.

5. TARTIŞMA

Göğüs ağrısı acil serviste (AS) yaygın bir sorundur(142). Akut koroner sendrom ve pulmoner emboli gibi hayatı tehdit eden tanılar, hızlı bir şekilde tanımak veya ekarte etmek acil tıp klinisyenleri için oldukça önem arz etmektedir. Öykü, fizik muayene, kardiyak risk faktörleri, elektrokardiyogram bulguları ve klinisyen kararı, göğüs ağrısı sendromlarının nedenlerini ayırt etmek ve yaşamı tehdit eden klinik tanılar güvenilir bir şekilde dışlamak için genellikle yeterli değildir (143). Büyük, çok merkezli çalışmalardan elde edilen veriler, özellikle göğüs ağrısı başladıktan sonra erken başvuran hastalarda, geleneksel testler ile karşılaştırıldığında hs-cTn testlerinin non-STEMI için tanısal doğruluğu artırdığı ve daha hızlı tanı koyma ve dışlamaya olanak verdiği gösterilmiştir (144). Acil servise göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastalarda hayati tehdit oluşturan NonSTE-Mİ dışında diğer önemli bir tanı pulmoner embolidir. APE tanısını ekarte etmek için biyobelirteçlerden biri olan D-Dimer kullanılmaktadır. Düzeyinin normal ve/veya düşük olması venöz tromboembolik olayların dışlanması açısından anlamlıdır. Ancak yüksekliği pulmoner emboli tanısını kesinleştirme konusunda düşük spesifite ve sensitiviteye sahiptir (13, 145). Pulmoner embolinin patofizyolojik süreçleri göz önüne alındığında sağ ventriküler etkilenmeye yol açarak kardiyak marker artışına neden olduğu bilinmektedir (13, 145). Aynı şekilde, NonSTE-Mİ hastalarında koroner arterlerde izlenen trombus, labaratuvar olarak D-Dimer yüksekliğine neden olabilmektedir (146). Bu iki tanının acil tıp klinisyenlerince ayırıcı tanısının hızlı, kolay erişilebilir ve ucuz yöntemlerle konulması önemlidir. Literatür verileri incelendiğinde, göğüs ağrısına neden olan APE ile NonSTE-Mİ tanılarının ayırıcı tanısını yapmak amacıyla D-Dimer/Troponin I oranının kullanıldığı (147) ve etkin olabileceğini vurgulayan literatür verisi olmakla beraber, D-dimer/hs-TnI oranının kullanıldığı bir literatür verisi bulunmamaktadır. Bu çalışmada elde ettiğimiz en önemli bulgu, D-dimer/hs-TnI oranının, APE ve NonSTE-MI ayırıcı tanısında bağımsız ve etkin bir tahmin edici role sahip olduğudur. Çalışmamız, bu bulguyu ortaya koyan ilk çalışma olması nedeniyle de önemlidir.

219 APE tanılı hasta ve 385 NonSTE-Mİ tanılı hasta üzerinde yaptığımız çalışmada ayırıcı tanıda ilk olarak D-Dimer/hs-TnI oranının yararlılığı

değerlendirildi. Amacımız APE ile akut NonSTE-Mİ arasındaki D-Dimer/ hs-TnI oranı farkının tek başına D-Dimer veya hs-TnI arasındaki farktan çok daha büyük hale geldiğini göstermekti. Böylece bu iki mortal seyreden hastalığın ayırıcı tanısını daha hızlı yaparak, klinik kullanımda pratik bir şekilde uygulanabilir olduğunu göstermek istedik. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D-Dimer/TnI oranı, APE'de NonSTE-Mİ'den önemli ölçüde daha yüksekti ($50,6 \pm 85,3$ 'e karşı $1,6 \pm 5,7$, $p < 0,001$) ve D-Dimer/TnI oranı $> 1,82$ olan, troponin yüksekliği olan APE'yi akut NonSTE-Mİ'den önemli ölçüde ayırt edebilir olduğu saptandı (EAA 0,951, duyarlılık %93,3, özgüllük %86,6). D-Dimer/TnI oranı $> 1,82$, troponin yüksekliği olan APE'yi akut NonSTE-Mİ'den ayırmada tek başına D-Dimer veya TnI'den daha iyi duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu göstermiştir (147). Ancak bu çalışmada kullanılan kardiyak biyobelirteç hs-TnI değildir. Kardiyak troponinler içinde en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan hs-TnI olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada hs-TnI referans alındığı için farklılık arz etmektedir.

Yaptığımız çalışmada D-Dimer/CK-MB oranının da ayırıcı tanıda önemli bir belirteç olduğunu saptadık. Literatür taramasında bu oranlamayı çalışan herhangi bir araştırmaya rastlamadık. Ancak Zhihong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada APE ile NonSTE-Mİ ayırıcı tanısında CK-MB kullanılabileceği gösterilmiştir (148).

Yapılan bir çalışmada, NonSTE-Mİ ve APE hastalarında, D-Dimer/Troponin oranının ayırıcı tanıda kullanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada APE hastalarının ortalama yaşı $68,2 \pm 15,4$, NonSTE-Mİ hastalarının ortalama yaşı $66,3 \pm 12,9$ olarak tespit edilmiştir (147). Çalışmamızda APE hastalarının yaş ortalaması $66,4 \pm 14,8$, NonSTE-Mİ hastalarının ortalama yaşı $61,8 \pm 12,0$ olarak tespit edildi. Aynı çalışmada hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde APE hastalarının kadın cinsiyet oranı %67,8, NonSTE-Mİ hastalarının kadın cinsiyet oranı %32,4 olarak tespit edilmişti. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu cinsiyet dağılımına sahip olduğu saptandı.

D-Dimer, fibrin oluşumu ve yıkımının sonucunda ortaya çıkan bir fibrin yıkım ürünüdür (149-151). Bu nedenle, pıhtılaşma ve fibrinoliz aktivasyonunun bir biyobelirteci olarak kabul edilebilir (152). Klinik kullanımda DVT ve APE tanısını ekarte etmek için kullanılır. Düzeyinin normal ve/veya düşük olması venöz tromboembolik olayların dışlanması açısından anlamlıdır (13, 145). Acil serviste

akut aort sendromu ve pulmoner emboli ile akut miyokard enfarktüsünü (AMİ) ayırt etmek için plazma D-Dimer düzeyi yaygın olarak kullanılmaktadır (153, 154). Plazma D-Dimer düzeyi bazı AMİ hastalarında artmasına rağmen, AMİ için tanısıl bir biyobelirteç olarak potansiyel kullanımı tartışmalı olmaya devam etmektedir (155-157). Çünkü kısmen plak rüptürü ve koroner trombozun boyutu, aort diseksiyonuna ve venöz tromboembolizme kıyasla nispeten küçük ve çeşitlidir (146). Bizim çalışmamızda da D-Dimer düzeyi literatürle uyumlu olarak APE tanılı hastalarda NonSTE-Mİ hastalarına göre kıyasla daha yüksek saptandı.

PE'de artan kardiyak troponinler, tanıdan çok hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilgilidir (158, 159). Yapılan bazı çalışmalarda massif PE hastalarında, massif olmayan PE hastalarına kıyasla daha yüksek kardiyak troponin düzeyleri bulmuşlardır (160, 161). Bizim yaptığımız çalışmada APE tanısı alan hastalarda NonSTE-Mİ hastalarına kıyasla hs-TnI düzeyi daha düşük bulunmuştur.

APE hastalarında hemodinamik stabilite önemlidir. Yapılan bir çalışmada, APE tanısı alan hastalarda sistolik kan basıncındaki düşüşün 30 günlük mortalite artırdığı ortaya konmuştur (162). Akut miyokard enfarktüslü hastalarda yapılan geniş popülasyona dayalı bir çalışma, düşük SKB'nın 1 yıllık kardiyovasküler mortalitenin bağımsız ve güçlü bir göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır (163). Yine yaptığımız literatür taramasında, APE ve NonSTE-MI hasta gruplarının SKB değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda, APE tanılı hastalarda hem SKB'nın hem de DKB'nın (bu iki kan basıncı ile ilişkili olan OAKB da dahil olmak üzere) NonSTE-MI hastalarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğunu saptadık. Akut pulmoner embolide ani gelişen trombus nedeniyle sağ ventriküler etkilenmenin daha sıklıkla görüldüğü göz önüne alındığında, APE hastalarında hemodinamik instabilitenin daha ciddi bir şekilde görülebileceğini düşündürmektedir. Yine, NonSTE-MI hastalarında henüz tam oklüzyon meydana gelmediği düşünüldüğünde, bu hasta grubunda hemodinamik stabilitenin APE tanılı hastalara göre daha ön planda görülebileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda, APE tanılı hastaların hastane içi mortalite oranları, NonSTE-MI hastalarına göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı. Gerek hemodinamik instabilitenin APE'de daha ön planda olması, gerekse de D-Dimer seviyesinin yüksekliğinin pulmoner embolinin şiddeti ile korelasyonu dikkate

alındığında, mortalite oranının APE tanılı grupta anlamlı yüksek olması, mortalitenin APE hastalarında daha yüksek oranda görülmesini anlaşılır kılmaktadır. Günümüzde, gelişen acil servis sistemleri sayesinde NonSTE-MI hastalarında erken girişimsel revaskülarizasyon stratejileri sayesinde, bu hasta grubunda daha az oranda kardiyak hasara neden olmakla birlikte, mortalitenin de daha az görülmesine katkı sağladığı düşünülebilir.



6. SONUÇ

Göğüs ağrısına neden olan ve mortalitesi yüksek izlenen APE ve NonSTE-MI hastalarının acil tıp klinisyenlerince ayırıcı tanısının hızlı, güvenilir, kolay erişilebilir ve ucuz yöntemlerle yapılması oldukça önemlidir. Çalışmamızda, D-Dimer/hs-TnI oranının bu iki hastalık grubunun ayırıcı tanısında bağımsız ve etkin bir tahmin edici olarak kullanılabileceğini saptadık. Acil tıp klinisyenleri için, bu parametrenin, hızla hesaplanabilir, ucuz ve kolay erişilebilir özellikleri ile fayda sağlayabileceği kanaatindeyiz. Randomize kontrollü çalışmalarla, geniş serili, çok merkezli verileri kullanarak yapılacak araştırmalar sayesinde, D-Dimer/hs-TnI oranının güvenilirliği konusunda daha net sonuçların elde edilmesi mümkün olacaktır. Çalışmamızın, ilerde yapılacak çalışmalar için bir ön adım olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. **Duru S, Keleşoğlu A, Ardiç S.** State of the art paper Clinical update on pulmonary embolism. *Archives of Medical Science.* **2014;** 10(3):557-65.
2. **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. *Journal of Cardiology.* **2012;** 60(6):508-13.
3. **Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, 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). *European heart journal.* **2014;** 35(43):3033-80.
4. **Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, Adams PC, Timmis A.** NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *Heart.* **2010;** 96(12):974-8.
5. **Stokes NR, Dietz BW, Liang JJ.** Cardiopulmonary laboratory biomarkers in the evaluation of acute dyspnea. *Open access emergency medicine: OAEM.* **2016;** 8:35.
6. **Roy P-M, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al.** Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Annals of internal medicine.* **2006;** 144(3):157-64.
7. **Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al.** 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* **2014;** 64(24):139-228.
8. **Khan AR, Golwala H, Tripathi A, Bin Abdulhak AA, Bavishi C, Riaz H, et al.** Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal.* **2017;** 38(41):3082-9.
9. **Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al.** 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal).* **2015;** 73(12):1207-94.

10. **Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al.** ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Journal of the American college of cardiology*. **2004**; 44(3):1-211.
11. **O'gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American college of cardiology*. **2013**; 61(4):78-140.
12. **Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al.** D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Annals of internal medicine*. **2004**; 140(8):589-602.
13. **Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al.** Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Annals of internal medicine*. **2001**; 135(2):98-107.
14. **Van Belle A, Büller H, Huisman M, Huisman P, Kaasjager K, Kamphuisen P, et al.** Christopher Study Investigators: Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. **2006**; 295(2):172-9.
15. **Bayes-Genis A, Mateo J, Santaló M, Oliver A, Guindo J, Badimon L, et al.** D-Dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain. *American Heart Journal*. **2000**; 140(3):379-84.
16. **Chang SS, Lee SH, Wu JY, Ning HC, Chiu TF, Wang FL, et al.** Evaluation of the value of rapid D-dimer test in conjunction with cardiac troponin I test for early risk stratification of myocardial infarction. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. **2010**; 30:472-8.
17. **Sakamoto K, Yamamoto Y, Okamatsu H, Okabe M.** D-dimer is helpful for differentiating acute aortic dissection and acute pulmonary embolism from acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol*. **2011**; 52(2):123-7.
18. **Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey Jr DE, Ganiats TG, Holmes Jr DR, et al.** 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. **2014**; 130(25):2354-94.

19. **Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al.** ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* **2016**; 37(3):267-315.
20. **Walter T, Apfalter P, Weilbacher F, Meyer M, Schoenberg SO, Fink C, et al.** Predictive value of high-sensitivity troponin I and D-dimer assays for adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Experimental and therapeutic medicine.* **2013**; 5(2):586-90.
21. **Vyas V, Goyal A.** Acute pulmonary embolism. **2020**.
22. **Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman S, Aronow W.** Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci.* **2012**; 8(6):957-69.
23. **Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al.** Erratum: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, *European heart journal.* **2015**; 36(39):2642.
24. **Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, Tsai LM, Yang YHK.** Epidemiology and Predictors of Short-Term Mortality in Symptomatic Venous Thromboembolism—A Nationwide Population-Based Study. *Circulation Journal.* **2011**; 75(8):1998-2004.
25. **Rosendaal F.** Risk factors for venous thrombotic disease. *Thrombosis and haemostasis.* **1999**; 82(08):610-9.
26. **Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P.** Gender and the risk of venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, Thieme Medical Publishers, **2011**.
27. **Santosa F, Moysidis T, Moerchel C, Kröger K, Bufe A.** Pulmonary embolism in young people. *Hämostaseologie.* **2014**; 34(01):88-92.
28. **Dentali F, Manfredini R, Ageno W.** Seasonal variability of venous thromboembolism. *Current opinion in pulmonary medicine.* **2009**; 15(5):403-7.
29. **Jang MJ, Kim HJ, Bang SM, Lee JO, Yhim HY, Kim YK, et al.** Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: a report from the Korean Venous Thromboembolism Working Party. *Thrombosis research.* **2012**; 130(4):199-202.

30. **Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K.** Age-and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation*. **2011**; 124(9):1012-20.
31. **Sørensen H, Riis A, Diaz L, Andersen EW, Baron J, Andersen P.** Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis*. **2011**; 9(2):320-4.
32. **Dalen JE, Alpert JS.** Natural history of pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases*. **1975**; 17(4):259-70.
33. **Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MH, Laterveer L, et al.** The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest*. **2007**; 131(2):517-23.
34. **Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA.** Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *Jama*. **2006**; 296(4):397-402.
35. **Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al.** Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*. **2001**; 345(3):165-9.
36. **Uresandi F, Blanquer J, Conget F, De Gregorio M, Lobo J, Otero R, et al.** Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*. **2004**; 40(12):580-94.
37. **Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al.** The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. **2007**; 92(2):199-205.
38. **Cushman M.** Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Seminars in hematology*, Elsevier, **2007**.
39. **Shrivastava S, Ridker P, Glynn R, Goldhaber S, Moll S, Bounameaux H, et al.** D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2006**; 4(6):1208-14.
40. **Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, et al.** D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *Jama*. **2003**; 290(8):1071-4.

41. **White RH.** The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. **2003**; 107(231):4-8.
42. **Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR.** Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of internal medicine*. **2002**; 162(10):1182-9.
43. **Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al.** Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Archives of internal medicine*. **2002**; 162(11):1245-8.
44. **Turpie AG, Chin BS, Lip GY.** Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *Bmj*. **2002**; 325(7369):887-90.
45. **Akar N, Akar E, Dalgin G, Sözüoğlu A, Ömürlü K, Cin S.** Frequency of factor V (1691 G→A) mutation in Turkish population. *Thrombosis and haemostasis*. **1997**; 78(12):1527-8.
46. **Blanco-Molina Á, Rota L, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al.** Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thrombosis and haemostasis*. **2010**; 103(02):306-11.
47. **Pomp E, Lenselink A, Rosendaal F, Doggen CJM.** Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2008**; 6(4):632-7.
48. **Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR.** Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama*. **2005**; 293(6):715-22.
49. **Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC.** Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2013**; 122(10):1712-23.
50. **van den Heuvel-Eibrink M, Lankhorst B, Egeler R, Corel L, Kollen W.** Sudden death due to pulmonary embolism as presenting symptom of renal tumors. *Pediatric blood & cancer*. **2008**; 50(5):1062-4.
51. **Piazza G, Goldhaber SZ.** Venous thromboembolism and atherothrombosis an integrated approach. *Circulation*. **2010**; 121(19):2146-50.
52. **Agno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW.** Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. **2008**; 117(1):93-102.

53. **Alonso-Martínez JL, Urbieto-Echezarreta M, Annicchero-Sánchez FJ, Abínzano-Guillén ML, Garcia-Sanchotena JL.** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts the burden of pulmonary embolism. *The American journal of the medical sciences*. **2009**; 337(2):88-92.
54. **Meyer G, Planquette B, Sanchez O.** Long-term outcome of pulmonary embolism. *Current opinion in hematology*. **2008**; 15(5):499-503.
55. **Rajpurkar M, Warriar I, Chitlur M, Sabo C, Frey MJ, Hollon W, et al.** Pulmonary embolism-experience at a single children's hospital. *Thrombosis research*. **2007**; 119(6):699-703.
56. **Kuklina EV, Meikle SF, Jamieson DJ, Whiteman MK, Barfield WD, Hillis SD, et al.** Severe obstetric morbidity in the United States: 1998–2005. *Obstetrics and gynecology*. **2009**; 113(21):293.
57. **Bernstein D, Coupey S, Schonberg SK.** Pulmonary embolism in adolescents. *American journal of diseases of children*. **1986**; 140(7):667-71.
58. **Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al.** Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med*. **2016**; 375:1524-31.
59. **Howard L.** Acute pulmonary embolism. *Clinical Medicine*. **2019**; 19(3):243.
60. **Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al.** Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. **2011**; 57(6):700-6.
61. **Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al.** Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Annals of internal medicine*. **2011**; 154(11):709-18.
62. **Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, Roy P-M, Gourdier A-L, Cornuz J, et al.** Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *The American journal of medicine*. **2002**; 113(4):269-75.
63. **Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, et al.** The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respiratory research*. **2008**; 9(1):1-12.

64. **Tick L, Nijkeuter M, Kramer M, Hovens M, Büller H, Leebeek F, et al.** High D-dimer levels increase the likelihood of pulmonary embolism. *Journal of internal medicine*. **2008**; 264(2):195-200.
65. **Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al.** Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **1999**; 159(3):864-71.
66. **Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW.** Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest*. **1995**; 107(1):139-43.
67. **Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM.** Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *The American journal of medicine*. **2003**; 115(3):203-8.
68. **Söhne M, ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma J, Douketis J, Büller H.** Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis*. **2006**; 4(3):552-6.
69. **Worsley DF, Alavi A, Aronchick J, Chen J, Greenspan R, Ravin C.** Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology*. **1993**; 189(1):133-6.
70. **Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA.** Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*. **2015**; 22(10):1127-37.
71. **Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al.** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. **2020**; 41(4):543-603.
72. **Kline JA, Hernandez-Nino J, Rose GA, Norton HJ, Camargo Jr CA.** Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. *Critical care medicine*. **2006**; 34(11):2773-80.
73. **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(24):2817-22.

74. **Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al.** Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. **2008**; 371(9621):1343-52.
75. **Miller Jr WT, Marinari LA, Barbosa Jr E, Litt HI, Schmitt JE, Mahne A, et al.** Small pulmonary artery defects are not reliable indicators of pulmonary embolism. *Annals of the American Thoracic Society*. **2015**; 12(7):1022-9.
76. **Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS.** The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thrombosis research*. **2005**; 116(2):101-7.
77. **Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al.** Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of internal medicine*. **2006**; 144(3):165-71.
78. **Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al.** Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*. **2010**; 170(15):1383-9.
79. **Righini M, Roy P-M, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G.** The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. **2011**; 9(10):2115-7.
80. **Jiménez 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(1):24-30.
81. **Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF.** Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thrombosis and haemostasis*. **2000**; 84(10):548-52.
82. **Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al.** Prospective validation of the pulmonary embolism severity index. *Thrombosis and haemostasis*. **2008**; 100(05):943-8.
83. **Aujesky D, Roy P-M, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al.** Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. **2011**; 378(9785):41-8.
84. **Licha CRM, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS.** Current management of acute pulmonary embolism. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. **2020**; 26(2):65.

85. **Falk E, Shah PK, Fuster V.** Coronary plaque disruption. *Circulation*. **1995**; 92(3):657-71.

86. **Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al.** Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *New England Journal of Medicine*. **2001**; 344(25):1879-87.

87. **Ragmin F, Investigators FR.** Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *The Lancet*. **1999**; 354(9180):708-15.

88. **Fox K, Poole-Wilson P, Henderson R, Clayton T, Chamberlain D, Shaw T, et al.** Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *The Lancet*. **2002**; 360(9335):743-51.

89. **Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al.** Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. **2018**; 138(20):618-51.

90. **Bertrand M, Simoons M, Fox K, Wallentin L, Hamm C, de Feyter P, et al.** Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*. **2002**.

91. **Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.** 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. **2018**; 39(2):119-77.

92. **Members ATF, Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, et al.** ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. **2011**; 32(23):2999-3054.

93. **Kontos MC, De Lemos JA, Ou F-S, Wiviott SD, Foody JM, Newby LK, et al.** Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: An undertreated but high-risk patient group: Results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network–Get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) Registry. *American Heart Journal*. **2010**; 160(5):819-25.

94. **Mallika V, Goswami B, Rajappa M.** Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*. **2007**; 58(5):513-22.

95. **Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull Jr W, Rosenfeld ME, et al.** A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. **1994**; 89(5):2462-78.
96. **Falk E, Shah PK, Fuster V.** Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. *Hurst's the Heart*. **2004**; 1139.
97. **Falk E, Thuesen L.** Pathology of coronary microembolisation and no reflow. *Heart*. **2003**; 89(9):983-5.
98. **Reimer KA, Jennings RB.** The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. **1979**; 40(6):633-44.
99. **Grundey SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al.** Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. **1999**; 100(10):1134-46.
100. **Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al.** Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. **1993**; 88(5):2149-55.
101. **Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al.** Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Jama*. **1998**; 279(2):119-24.
102. **Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al.** Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. **2000**; 342(7):454-60.
103. **Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D.** Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*. **1999**; 100(4):354-60.
104. **Kumar A, Cannon CP.** Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. Mayo Clinic Proceedings, Elsevier, **2009**.
105. **Peterson S, Peto V, Rayner M.** British Heart Foundation Coronary Heart Disease Statistics 2005 Edition. I, **2005**.

106. Čulić V, Eterović D, Mirić D, Silić N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *American heart journal*. **2002**; 144(6):1012-7.

107. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *The American journal of cardiology*. **2006**; 97(4):437-42.

108. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Task force members: Chairpersons: Kristian Thygesen JSA, Harvey D. White *, Biomarker Group: Allan S. Jaffe C, Fred S. Apple , Marcello Galvani , Hugo A. Katus , L. Kristin Newby , Jan Ravkilde, ECG Group: Bernard Chaitman C-o, Peter M. Clemmensen , Mikael Dellborg , Hanoch Hod , Pekka Porela, et al. Universal definition of myocardial infarction. *circulation*. **2007**; 116(22):2634-53.

109. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Annals of emergency medicine*. **1998**; 31(1):3-11.

110. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *The American journal of cardiology*. **1989**; 64(18):1087-92.

111. Okamatsu K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. **2004**; 109(4):465-70.

112. Antman E. Acute myocardial infarction in: Braunwald e, zipes d, libby p, eds. Heart Disease Ed: A textbook of cardiovascular medicine Philadelphia: WB Saunders company. **2001**:1131-5.

113. Newby LK, Gibler WB, Christenson RH, Ohman EM. Serum markers for diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes. *Management of acute coronary syndromes*. **1999**:147-71.

114. Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR. Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *The Journal of Clinical Investigation*. **1978**; 61(4):1048-56.

115. Roberts R, Ambos HD, Sobel BE. Estimation of infarct size with MB rather than total CK. *International journal of cardiology*. **1983**; 2(5-6):479-89.

116. **Martin GS, Becker BN, Schulman G.** Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. **1998**; 13(7):1709-12.

117. **Cheitlin MD, Armstrong W, Aurigemma G, Beller G, Bierman F, Davis J, et al.** ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. **2003**.

118. **Griffin BP, Topol EJ, Nair D, Ashley K.** Manual of cardiovascular medicine: Lippincott Williams & Wilkins, **2008**.

119. **Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, vant Veer M, et al.** Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *New England Journal of Medicine*. **2009**; 360(3):213-24.

120. **Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al.** The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. **2005**; 1(2):219-27.

121. **Serruys P, Unger F, Van Hout B, Van den Brand MJ, Van Herwerden L, Van Es G, et al.** The ARTS (Arterial Revascularization Therapies Study): background, goals and methods. *International journal of cardiovascular interventions*. **1999**; 2(1):41-50.

122. **Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al.** Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Archives of internal medicine*. **2003**; 163(19):2345-53.

123. **Farooq V, Van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al.** Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *The Lancet*. **2013**; 381(9867):639-50.

124. **Xu B, G  n  reux P, Yang Y, Leon MB, Xu L, Qiao S, et al.** Validation and comparison of the long-term prognostic capability of the SYNTAX score-II among 1,528 consecutive patients who underwent left main percutaneous coronary intervention. *JACC: Cardiovascular interventions*. **2014**; 7(10):1128-37.

125. **Campos CM, van Klaveren D, Iqbal J, Onuma Y, Zhang Y-J, Garcia-Garcia HM, et al.** Predictive performance of SYNTAX Score II in patients with left main and multivessel coronary artery disease  analysis of CREDO-Kyoto registry  . *Circulation Journal*. **2014**; 78(8):1942-9.

126. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal*. 2015; 36(39):2642.
127. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70(19):2411-20.
128. Naruse H, Ishii J, Takahashi H, Kitagawa F, Okuyama R, Kawai H, et al. Prognostic value of combination of plasma D-dimer concentration and estimated glomerular filtration rate in predicting long-term mortality of patients with stable coronary artery disease. *Circulation Journal*. 2017; 81(10):1506-13.
129. Simes J, Robledo KP, White HD, Espinoza D, Stewart RA, Sullivan DR, et al. D-dimer predicts long-term cause-specific mortality, cardiovascular events, and cancer in patients with stable coronary heart disease: LIPID study. *Circulation*. 2018; 138(7):712-23.
130. Rav Acha M, Taha L, Turyan A, Farkash R, Bayya F, Karmi M, et al. D-Dimer as a Prognostic Factor in a Tertiary Center Intensive Coronary Care Unit. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022; 28:1076.
131. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clinical chemistry*. 2011; 57(9):1256-62.
132. Kozinski M, Krintus M, Kubica J, Sypniewska G. High-sensitivity cardiac troponin assays: from improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2017; 54(3):143-72.
133. Chaulin A. Cardiac troponins: contemporary biological data and new methods of determination. *Vascular health and risk management*. 2021; 299-316.
134. Shah AS, McAllister DA, Mills R, Lee KK, Churchhouse AM, Fleming KM, et al. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *The American journal of medicine*. 2015; 128(5):493-501.
135. Kavsak PA, MacRae AR, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, et al. The impact of the ESC/ACC redefinition of myocardial infarction and new sensitive troponin assays on the frequency of acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2006; 152(1):118-25.
136. Neumann JT, Sørensen NA, Ojeda F, Renne T, Schnabel RB, Zeller T, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction using high-sensitivity troponin I. *PLoS One*. 2017; 12(3):74288.

137. **Lazar DR, Lazar F-L, Homorodean C, Cainap C, Focsan M, Cainap S, et al.** High-sensitivity troponin: a review on characteristics, assessment, and clinical implications. *Disease Markers*. **2022**; 2022.
138. **Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV.** Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Archives of internal medicine*. **2003**; 163(14):1711-7.
139. **Burge A, Freeman K, Klapper P, Haramati L.** Increased diagnosis of pulmonary embolism without a corresponding decline in mortality during the CT era. *Clinical radiology*. **2008**; 63(4):381-6.
140. **DeMonaco NA, Dang Q, Kapoor WN, Ragni MV.** Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. *The American journal of medicine*. **2008**; 121(7):611-7.
141. **Korff S, Katus HA, Giannitsis E.** Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*. **2006**; 92(7):987-93.
142. **Beiser DG, Cifu AS, Paul J.** Evaluation and Diagnosis of Chest Pain. *JAMA*. **2022**; 328(3):292-3.
143. **Chang AM, Fischman DL, Hollander JE.** Evaluation of chest pain and acute coronary syndromes. *Cardiology Clinics*. **2018**; 36(1):1-12.
144. **Collet J-P, Thiele H.** The 'Ten Commandments' for the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Oxford University Press, **2020**.
145. **Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H.** Does this patient have deep vein thrombosis? *Jama*. **2006**; 295(2):199-207.
146. **Soomro AY, Guerchicoff A, Nichols DJ, Suleman J, Dangas GD.** The current role and future prospects of D-dimer biomarker. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. **2016**; 2(3):175-84.
147. **Kim JY, Kim KH, Cho JY, Sim DS, Yoon HJ, Yoon NS, et al.** D-dimer/troponin ratio in the differential diagnosis of acute pulmonary embolism from non-ST elevation myocardial infarction. *The Korean Journal of Internal Medicine*. **2019**; 34(6):1263.

148. He Z, Bi W, Lang Z, Zhen Y, Jin Y, Liu H, et al. Comparative study on electrocardiograms and serological examinations of acute pulmonary embolism and acute non-ST elevation myocardial infarction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. **2022**; 27(2):12920.
149. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2009**; 113(13):2878-87.
150. Ariëns RA, de Lange M, Snieder H, Boothby M, Spector TD, Grant PJ. Activation markers of coagulation and fibrinolysis in twins: heritability of the prethrombotic state. *The Lancet*. **2002**; 359(9307):667-71.
151. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *The Lancet*. **1999**; 353(9159):1167-73.
152. Favresse J, Lippi G, Roy P-M, Chatelain B, Jacquemin H, Ten Cate H, et al. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. **2018**; 55(8):548-77.
153. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2016**; 8.
154. Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, Nicholson J, Trimarchi S, Eagle KA. Acute aortic dissection and intramural hematoma: a systematic review. *Jama*. **2016**; 316(7):754-63.
155. Itakura H, Sobel BE, Boothroyd D, Leung LL, Iribarren C, Go AS, et al. Do plasma biomarkers of coagulation and fibrinolysis differ between patients who have experienced an acute myocardial infarction versus stable exertional angina? *American Heart Journal*. **2007**; 154(6):1059-64.
156. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *European heart journal*. **2008**; 29(23):2843-50.
157. Reihani H, Shamloo AS, Keshmiri A. Diagnostic value of D-dimer in acute myocardial infarction among patients with suspected acute coronary syndrome. *Cardiology research*. **2018**; 9(1):17.
158. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Müllner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *Bmj*. **2003**; 326(7384):312-3.

159. **Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G.** Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. **2007**; 116(4):427-33.
160. **Amorim S, Dias P, Rodrigues RA, Araújo V, Macedo F, Maciel MJ, et al.** Troponin I as a marker of right ventricular dysfunction and severity of pulmonary embolism. *Revista Portuguesa de Cardiologia: Orgao Oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia= Portuguese Journal of Cardiology: an Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology*. **2006**; 25(2):181-6.
161. **Kucher N, Goldhaber SZ.** Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. **2003**; 108(18):2191-4.
162. **Quezada A, Jiménez D, Bikdeli B, Moores L, Porres-Aguilar M, Aramberri M, et al.** Systolic blood pressure and mortality in acute symptomatic pulmonary embolism. *International Journal of Cardiology*. **2020**; 302:157-63.
163. **Mouhat B, Putot A, Hanon O, Eicher JC, Chagué F, Beer JC, et al.** Low systolic blood pressure and mortality in elderly patients after acute myocardial infarction. *Journal of the American Heart Association*. **2020**; 9(5):13030.