

## TEDAVİ ÖNCESİ RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırılması, tedavi seçeneklerini (antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirler (1,2).

### Yüksek Riskli Hastalar

Masif pulmoner tromboembolizme bağlı akut sağ ventrikül yetersizliğinin yol açtığı kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur. Hipotansiyon ve kardiyojenik şok varlığı, erken ölüm riski ile doğrudan ilişkilidir. Bu hastalar, akut PTE olgularının %5'inden azını oluştururlar (3,4). Hipotansif PTE olgularında erken hastane mortalitesi en az %15'dir (5-7). Bu nedenle, bu hastalara hızla tanı konularak, öncelikle farmakolojik (veya alternatif olarak cerrahi ya da girişimsel) reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır.

### Stabil Olgularda Prognostik Faktörler

Akut sağ ventrikül disfonksiyonu, akut PTE'de prognozu belirleyen en önemli faktördür. Emboli öncesi hastanın hemodinamik rezervi ve ek hastalıkların varlığı da erken prognozu etkiler. Hemodinamik olarak stabil akut semptomatik PTE olgularında, en sık kullanılan prognostik faktörler Tablo 1'de görülmektedir.

### Düşük Riskli Hastaların Belirlenmesi

Akut PTE hastalarının %80'i başvuru sırasında normal sistemik arteriyel basınca sahiptir (8). Hemodinamik olarak stabil olan düşük riskli (nonmasif PTE'li) hastalar ve izole DVT olguları; hastaneden erken çıkarılabilecekleri gibi, başlangıçtan itibaren antikoagülan ilaçlarla evde tedavi edilebilirler. Bu grupta erken mortalite %1'in altındadır (8).

Prognostik değerlendirmede çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır (9-11). Bu skorlamalar; özellikle bir aylık erken mortalite, nöks ve nonfatal majör kanama gibi komplice klinik seyri tahmin etmede yardımcı olurlar. Bunlardan en günceli pulmoner embolizm şiddet indeksidir (PESI) (Tablo 2). Pulmoner embolizm şiddet indeksi skorlamasında sınıf I ve II, 30 günlük mortalite açısından düşük riskli, ayaktan tedavi edilebilecek olan hasta grubunu belirlemede %97 gibi yüksek negatif prediktif (öngörücü) değere sahiptir (12-14).

Pulmoner emboli şiddet indeksi skorlaması ile yapılan doğrulama çalışmasında, düşük riskli grupta (Sınıf I ve II) erken mortalite %0,7 ve 1,2 iken, yüksek riskli grupta (sınıf III-V) ise sırasıyla %4,8, %13,6 ve %25 olarak bildirilmiştir (10).

Daha az komplike olan ve daha az sayıda parametreyi içeren basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (sPESI) de PESI indeksi ile aynı etkinlikte bulunmuştur (10,15,16). sPESI'nin=0 hesaplanması 30 günlük kötü prognoz için düşük riski, sPESI  $\geq 1$  bulunması ise yüksek riski göstermektedir (Tablo 2).

Basitleştirilmiş PESI, Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (European Society of Cardiology, ESC) prognostik skorlamasıyla karşılaştırıldığında 30 günlük mortaliteyi belirleme- de benzer etkinlik göstermiştir (17,18).

### Orta Riskli Hastalar

Akut PTE'li normotansif hastaların %27-56'sında, sağ ventrikül disfonksiyon bulguları saptanmaktadır (8,19-22). Orta riskli PTE olarak tanımlanan daha ciddi hipoksemi ve daha yaygın tromboz yükü ile karşımıza çıkan bu hastalarda,

**Tablo 1.** Hemodinamisi stabil PTE olgularında kullanılan prognostik faktörler

#### Klinik parametreler

- PESI skoru
- Basitleştirilmiş PESI skoru

#### Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri

- Transtorasik ekokardiyografi
- BT-anjiyografi
- BNP, Pro-BNP

#### Trombotik yük belirteçleri

- Rezidüel DVT
- D-dimer

#### Miyokard hasar belirteçleri

- cTnI veya cTnT
- hsTnT
- HFABP

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

sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı; ciddi pulmoner arter obstrüksiyonu ve yaklaşan hemodinamik yetersizliğin habercisi olup, bu olgularda 30 günlük mortalite ve PTE nüksü belirgin olarak artmaktadır (22-24). Bin bir akut PTE hastasının takip edildiği bir çalışmada, 407 submasif PTE olgusunda erken hastane mortalitesi %8.1 olarak bildirilmiştir (7).

**Tablo 2.** Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)

Değişken	Skor	
	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş	Yaş/yıl	1 (Yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kr. akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız $\geq 110$ /dakika	+20	
Sistolik kan basıncı $< 100$ mmHg	+30	1
Solunum hızı $\geq 30$ /dakika	+20	
Vücut ısısı $< 36^{\circ}\text{C}$	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel $\text{O}_2$ saturasyonu $< \%90$	+20	1
*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
<b>PESI</b>		<b>sPESI</b>
<b>Düşük risk</b>	<b>Yüksek risk</b>	
Sınıf I: $\leq 65$	Sınıf III: 86-105	Düşük risk: 0
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	Yüksek risk: $\geq 1$
	Sınıf V: $> 125$	
sPESI: Basitleştirilmiş PESI		

Submasif PTE'li hastalara trombolitik tedavi yapılması tartışmalıdır. Ancak bu grupta mortalite %5-15 arasında değişmektedir (8). Submasif PTE olguları içinde prognozu kötü, mortalite riski yüksek olan ve trombolitik tedavi verilmesi gereken alt grubunun belirlenmesi amacıyla ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

### Sağ Ventrikül Disfonksiyonu

Akut submasif PTE olgularında transtorasik ekokardiografi (EKO), sağ ventrikül disfonksiyonunu değerlendirmede altın standart yöntemdir. Sağ ventrikül disfonksiyonunu tanımlamada; sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül duvarında hipokinezi, interventriküler septumun paradoks hareketi, triküspit yetmezliği, pulmoner arter çapının artışı ve sağ ventrikül diyastol sonu çapının, sol ventrikül diyastol çapına oranında artış gibi parametreler kullanılmaktadır (1,2,24). Akut PTE olgularında transtorasik EKO'da, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile erken mortalite ve kötü klinik seyir ilişkilidir (19,24-27).

Güncel prognostik çalışmalarda çok detektörlü spiral bilgisayarlı tomografide, diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının  $\geq 0,9-1$  bulunması, üç aylık mortalite artışı ile ilişkilidir (28-31). Retrospektif analizlerde BT'deki sağ ventrikül disfonksiyon bulguları ekokardiyografik bulgularla korelasyon göstermektedir (32,33).

### Kardiyak Biyo-belirteçler

Kardiyak troponinler, miyokard hasarı ve kötü prognozla ilişkili belirteçlerdir (34-43). Çeşitli meta-analizlerde troponin düzeyi yüksek bulunan hastalarda komplike klinik seyir ve mortalite oranları, troponin düzeyi normal olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (44,45). Yüksek duyarlılıklı troponin-T testinin normal bulunmasının, kötü prognozu belirlemedeki negatif prediktif değeri %98'dir (46).

Natriüretik peptidler (BNP, NT-proBNP), akut ve kronik kalp yetersizliğini ve kötü klinik gidişi belirlemek için kullanılan, nörohormonal aktivasyonu yüksek duyarlılıklı belirteç-

**Tablo 3.** Akut PTE'li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama

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

<sup>a</sup> PESI (Pulmoner embolizm şiddet indeksi) sınıf II-IV veya sPESI (basitleştirilmiş PESI)  $\geq 1$  ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.

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

<sup>c</sup> Miyokardiyal hasar belirteci (plazma troponin I veya T konsantrasyonunda artış) kalp yetersizliği belirteci (Plazma natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

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

lerdir (47-52). BNP ve Pro-BNP, akut PTE'de hemodinamik bozukluk ve sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidirler (53). Diğer yandan bu testlerin akut PTE'de düşük düzeylerde bulunması, erken kötü prognoz için negatif öngörücü değeri yüksek bulunmuştur (54-57).

Kalp tipi yağ asidi bağlayan proteinin (H-FABP) yüksek bulunması, miyokard hasarının erken göstergesidir ve mortaliteyi belirlemede troponinlere göre daha değerli bir belirteçtir (58). Ancak henüz rutin kullanımı yoktur.

### Kombine Değerlendirme

Normotansif PTE olgularında; klinik skorlamada riskin yüksek saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı veya kardiyak belirteçlerin yüksek olması gibi bulguların hiçbirisi tek başına, erken kötü prognoz riskini belirlemede yeterli değildir. Bazı kayıt ve kohort çalışmaları, bu yöntemlerin birlikte kullanılması durumunda prognostik değerlendirme sonuçlarının güçleneceğini göstermektedir (58-61). Çok sayıda çalışmada ekokardiyografi veya BT anjiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu ile miyokard hasar belirteci olan troponin yüksekliği kombinasyonunun, erken mortaliteyi ve kötü klinik seyri belirlemede, tek başına var olmalarına göre daha etkin olduğunu gösterilmiştir (2,35,39,41,43,44,62-64).

### Prognostik Değerlendirme Stratejisi

Tablo 3'te ilk 30 günlük kötü prognoz için klinik risk düzeyleri tanımlanmaktadır (65). Daha sonraki bölümlerde anlatılacak olan "riske göre ayarlanmış tedavi stratejileri ve algoritmalar" bu sınıflamaya göre önerilmiştir. Şok veya hipotansiyon nedeniyle hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, doğrudan yüksek riskli gruba girerler. PTE kanıtlandığında doğrudan reperfüzyon tedavisi uygulanır. Hipotansiyon veya şok saptanmayan hastalarda tanı konulduktan sonra ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. PESI veya sPESI testleri ile düşük ve orta riskli hastalar belirlenir. PESI sınıf III veya sPESI=0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak, PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥1 bulunan hastalar orta riskli olarak belirlenir.

Orta riskli (submasif PTE'li) hastalar içinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar, yüksek riskli grupta yer alır. Erken kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grubun, antikoagülan altında yakından izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilmektedir (66).

### KAYNAKLAR

1. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012;33:3014-22.
2. Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012;8:957-69.
3. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125:465-70.
4. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro

Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-6.

5. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-82.
6. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
7. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
8. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
9. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;84:548-52.
10. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6.
11. Bertolletti L, Gal GL, Aujesky D, et al. Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013;132:32-6.
12. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943-8.
13. Jimenez D, Yusen RD, Otero R, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007;132:24-30.
14. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, openlabel, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8.
15. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9.
16. Righini M, Roy PM, Meyer G, et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:2115-7.
17. Lankeit M, Gomez V, Wagner C, et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012;141:916-22.
18. Özsu S, Ozlu T, Şentürk A, et al. Combination and comparison of two models in prognosis of pulmonary embolism: Results from Turkey Pulmonary Embolism Group(TUPEG) study. *Thrombosis Research* 2014;133:1006-10.
19. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77:346-9.
20. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of submassive pulmonary embolism. *Circulation* 2010;122:1124-9.
21. Buller HR, Prins MH, Lensin AWW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
22. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative

- Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
23. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic value of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81.
  24. Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Haemost* 2013;39:452-8.
  25. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997;134:479-87.
  26. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11.
  27. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32:1657-63.
  28. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005;60:956-61.
  29. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month followup in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005;235:798-803.
  30. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109:2401-4.
  31. Nural MS, Elmali M, Findik S, et al. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of acute pulmonary embolism and right ventricular dysfunction. *Acta Radiol* 2009;50:629-37.
  32. Collomb D, Paramelle P, Calaque O, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *Eur Radiol* 2003;13:1508-14.
  33. Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013;11:1823-32.
  34. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-7.
  35. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ* 2003;326:312-3.
  36. Post F, Mertens D, Sinning C, et al. Decision for aggressive therapy in acute pulmonary embolism: implication of elevated troponin T. *Clin Res Cardiol* 2009;98:401-8.
  37. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263-8.
  38. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003;145:821-5.
  39. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:508-13.
  40. Aksay E, Yanturali S, Kiyani S. Can elevated troponin I levels predict complicated clinical course and in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism? *Am J Emerg Med* 2007;25:138-43.
  41. Gallotta G, Palmieri V, Piedimonte V, et al. Increased troponin I predicts in-hospital occurrence of hemodynamic instability in patients with sub-massive or non-massive pulmonary embolism independent to clinical, echocardiographic and laboratory information. *Int J Cardiol* 2008;124:351-7.
  42. Alonso Martinez JL, Annicchero Sanchez FJ, Urbieta Echezarreta MA, et al. Clinical usefulness of troponin I in acute pulmonary embolism [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2009;133:201-5.
  43. Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-6.
  44. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.
  45. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009;136:974-82.
  46. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the highly sensitive troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124:2716-24.
  47. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:425-30.
  48. Michael R, Jaff M, McMurtry S, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
  49. Kruger S, Graf J, Merx MW, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004;147:60-5.
  50. Pieralli F, Olivetto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97:1386-90.
  51. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with hemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569-77.
  52. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med* 2008;34:2147-56.
  53. Henzler T, Roeger S, Meyer M, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012;39:919-26.
  54. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:103.
  55. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:425-30.

56. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7:391-8.
57. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:2166-72.
58. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28:224-9.
59. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006;27:476-81.
60. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1018-25.
61. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2011;106:978-84.
62. Dellas C, Puls M, Lankeit M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2150-7.
63. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1573-9.
64. Özsü S, Özlü T. Pulmoner embolide biyobelirteçlerin ve sağ ventrikül disfonksiyonunun prognostik rolü. *Tuberk Toraks* 2012;60:86-91.
65. Authors/Task Force Members, Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
66. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.