

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



**D-dimer Değeri Yüksek Olup Pulmoner
Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisinde
Pulmoner Emboli Saptanmayarak Taburcu
Edilen Hastaların 28 Günlük Mortalitetlerinin
Araştırılması**

Dr. Feride Fulya COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



**D-dimer Değeri Yüksek Olup Pulmoner
Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisinde
Pulmoner Emboli Saptanmayarak Taburcu
Edilen Hastaların 28 Günlük Mortalitetlerinin
Araştırılması**

Dr. Feride Fulya COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ersin AKSAY

İZMİR 2018

TEŞEKKÜRLER

Hayat boyu desteklerini hissettiren, büyük fedakârlıklarla beni bu günlere getiren, sevgi ve sabırlarıyla her zaman yanımda olan, varlıklarıyla bana güç veren biricik annem Fidan Ercan, babam Duran Ercan, ablam Dilara Ercan Konal, kardeşim Önder Ercan'a; iyi günde, kötü günde yanımda olan, asistanlık eğitimim boyunca benimle beraber fedakârlıklar yapmak zorunda kalan sevgili eşim Kadir Coşkun'a,

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda çok büyük katkıları olan, nitelikli birer acil tıp uzmanı olabilmemiz için bilgi ve tecrübelerini asistanlarından esirgemeyen, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim Hocam Prof. Dr. Ersin Aksay'a,

Hekimliğe bakış açısına ve hasta yaklaşımına hayran olduğum, mesleğimin ne kadar özel olduğunu tekrar tekrar hatırlamamı, acil tıp hekimliğinin analitik zeka kadar pratik zeka gerektirdiğini görmemi sağlayan Doç. Dr. Başak Bayram'a,

Sadece mesleki değil sosyal desteğini de her zaman hissettiren, tez yazım sürecimde değerli zamanını ve emeğini benden esirgemeyen, kapısını her çaldığımda güleryüzüyle karşılaştığımı bildiğim Doç. Dr. Neşe Çolak Oray'a,

Klinik tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, yazmanın da en az yapmak kadar önemli olduğunu bana sık sık hatırlatan Prof. Dr. Sedat Yanturalı'ya,

Mesleki disiplini, profesyonel ve analitik yaklaşım tarzıyla kendime örnek aldığım Yard. Doç. Dr. Rıdvan Atilla'ya,

Nezaketin ve insancıl yaklaşım tarzının bir acil tıp kliniğini idare etmekte ne kadar önemli olduğunu görmemi sağlayan Prof. Dr. Gürkan Ersoy'a

Asistanlığım boyunca beni yalnız bırakmayan eşkıdemlerime; kendilerinden çok şey öğendiğim başta Uzm. Dr. Emel Altıntaş olmak üzere tüm kıdemlilerime, birlikte çalışma şansını yakalayabildiğim ve bütün zorluklarına rağmen nöbetlerimizi keyifli hale getirebilen asistan arkadaşlarıma, acil servis hemşireleri, paramedikleri, sekreterleri ve personeline,

En zorlu günlerimde yanımda olan, beni büyüten ve benimle büyüyen dostlarım Cemre Cornwell ve Melek Sarıkaya'ya,

En içten duygularıyla sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

BÖLÜM	SAYFA NO
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR /TABLO / ŞEKİL / RESİM DİZİNİ	iii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ-AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
5. GEREÇ VE YÖNTEM	37
6. BULGULAR	39
7. TARTIŞMA	44
8. KISITLILIKLAR	47
9. SONUÇ	48
10. KAYNAKLAR	49
11. EKLER	
EK-1	Çalışma Veri Formu

KISALTMALAR

PE: Pulmoner Emboli

ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti- European Society of Cardiology

TBTA: Toraks Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi

DVT: Derin Ven Trombozu

AS: Acil Servis

AKS: Akut Koroner Sendrom

VTE: Venöz Tromboemboli

PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

PVD: Pulmoner Vasküler Direnç

V/Q: Ventilasyon / Perfüzyon Sintigrafisi

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PAH: Pulmoner Arter Hipertansiyonu

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

PERC: Pulmoner Embolizm Dışlama Kriterleri (Pulmonary Embolus Rule-Out Criteria)

EKO: Ekokardiyografi

EKG: Elektrokardiyografi

AKG: Arteriyel Kan Gazı

PPD: Pozitif Prediktif Değer

NPD: Negatif Prediktif Değer

SROC: Summary Receiver Operating Characteristic

AF: Atriyal Fibrilasyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

USG: Ultrasonografi

aFH: Unfraksiyone Heparin

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

YOAK: Yeni Oral Antikoagulanlar

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

INR: Uluslararası Normalize Edilmiş Oran (International normalized ratio)

rtPA: Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü

PESI: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (Pulmonary Embolus Severity Index)

sPESI: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet Endeksi (simplified Pulmonary Embolus Severity Index)

ROC: Receiver Operating Curve

AUC: Eğri Altında Kalan Alan (Area Under Curve)



TABLÖLAR

Tablo 1. Tromboza yatkınlık yapan faktörler

Tablo 2. PE ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar

Tablo 3. PERC

Tablo 4. Wells (Kanada) skörlama sistemi

Tablo 5. Revize Geneva skörlama sistemi

Tablo 6. PE’de akciğer grafisinde görölebilecek bulgular

Tablo 7. Plazma d-dimer düzeyinin yükseldiğı durumlar

Tablo 8. D-dimer yanlış negatifliği yapan durumlar

Tablo 9. “SROC” analizi sonuçları

Tablo 10. PE’de EKO bulguları

Tablo 11. PIOPED kriterlerine göre V/Q sintigrafisi sınıflandırması

Tablo 12. V/Q sintigrafilerinin PIOPED kriterlerine göre hesaplanan duyarlılık, özgüllük ve PPD’leri.

Tablo 13. Akut PE tedavisi

Tablo 14. PE’de önerilen fundaparinux ve DMAH pozolojileri

Tablo 15. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

Tablo 16. PESI ve sPESI

Tablo 17. Hastaların ek hastalıkları

Tablo 18. Hastaların başvuru şikâyetleri

Tablo 19. Ölen ve yaşayan hastaların; yatış-taburculuk ve normal-anormal TBTA durumlarına göre dağılımları.

Tablo 19. Ölen ve yaşayan hastaların; yatış-taburculuk ve normal-anormal TBTA durumlarına göre dağılımları.

Tablo 20. Hastaların TBTA bulgularına göre 28 günlük mortaliteleri

ŞEKİLLER

Şekil 1. PE varlığında kardiyojenik şok gelişim mekanizması

Şekil 2. D-dimer'in oluşumu

Şekil 3. Hasta akış şeması

Şekil 4. Mortalite ile d-dimer düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi



A. ÖZET:

D-dimer Değeri Yüksek Olup Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografisinde Pulmoner Emboli Saptanmayarak Taburcu Edilen Hastaların 28 Günlük Mortalitetlerinin Araştırılması.

Giriş ve Amaç

Kardiovasküler kaynaklı ölümlerin üçüncü en sık nedeni pulmoner emboli (PE)'dir. PE olma olasılığı düşük ya da orta riskli hastalardan d-dimer testi istenmekte, düşük gelmesi durumunda pulmoner emboli ön tanısından uzaklaşmakta, yüksek gelmesi durumunda ise ileri görüntüleme planlanmaktadır. Tanıda altın standart olan toraks bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografisidir (TBTA) ile segmental ve subsegmental minör embolilerin tanısının atlanabileceği bilinmektedir. Yüksek d-dimer düzeylerinin birçok hastalık grubunda mortalite ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar olduğu gibi sağlıklı erişkinlerde dahi kısa ve uzun vadede mortalite belirteci olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. D-dimer ile mortalite ilişkisini destekleyen bu çalışmalar "Acil servislerde (AS) PE tanısıyla tetkik edilerek d-dimer düzeyi yüksek saptanan, TBTA çekilen ve bu yüksekliği açıklayabilecek herhangi bir neden saptanamayarak taburcu edilen hastaların mortalite oranlarının yüksek olacağı" hipotezini doğrulamaktadır. Çalışmamızı bu hipotezi araştırmak üzere planladık.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif, gözlemsel olarak planlanan çalışmamızda; 01.01.2012- 31.12.2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (DEÜTFH) AS başvuran ve dahil olma kriterlerini karşılayan hastaları değerlendirdik.

Dahil olma kriterleri

- 18 yaşın üstünde olan hastalar
- Yaşa göre düzeltilmiş cut-off düzeyinin (yaş x 10 mg/L) üzerinde d-dimer düzeyi olan hastalar
- TBTA çekimi yapılarak PE saptanmayan hastaları değerlendirmeye aldık.

Bu hastaların AS sonlanımlarını ve 28 günlük mortalitelerini araştırdık.

Bulgular

Çalışmaya 213 hasta aldık. Bu hastaların AS başvuru şikâyetleri; nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı, hemoptizi, senkop, sırt ağrısı, senkop ve yan ağrısıydı. Nefes darlığı ile AS başvuran hastaların daha yüksek oranda öldüğünü saptadık.

Hastaların TBTA'larını normal olanlar ve olmayanlar olarak ayrıştırdık. Hastaların TBTA'larında saptanan anormal bulgular şunlardı: pnömoni, plevral effüzyon, amfizem, enfekte bronşiektazi, malignite progresyonu, mozaik perfüzyon alanları, buzlu cam alanları, pnömotoraks, ampiyem, kaviter lezyon, yeni tanı malignite lehine görünüm, perikardiyal effüzyon, aort anevrizması, mural trombus, kolesistit, konstrüktif perikardit, perihepatik perisplenik serbest sıvı, splenik arter anevrizması ve betimlenmeyen ancak KKY lehine bulgular olarak isimlendirilen görüntüleme. TBTA'larında anormal bulgu saptanan hastaların 28 günlük mortalite oranı %13.3 iken, TBTA'ları normal saptanan hastaların hiçbirisi 28 gün içinde ölmemişti. ($p<0.01$)

Hastaları hastaneye yatırılanlar ve yatırılmayanlar olarak ayrıştırarak incelediğimizde; hastaneye yatırılan hastaların %20'sinin, taburcu edilen hastaların %6.5'inin 28 gün içinde öldüğünü saptadık. ($p<0.01$)

28 günlük mortalitesi olan 22 hastanın d-dimer düzey ortalamasını 6.59 mg/L FEU, yaşayan 191 hastanın d-dimer düzey ortalamasını 3.09 mg/L FEU olarak bulduk. ($p<0.01$)

Sonuç

AS'de PE ön tanısıyla araştırılan hasta grubunda d-dimer testi pozitif olmasına rağmen TBTA'sı normal olan veya kronik değişiklikler bulunan hastalar güvenle taburcu edilebilir. AS'de PE öntanısı araştırılan ve anormal TBTA bulgusu olan hastaların d-dimer düzeyleri ile mortalite oranları korele olarak artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner embolizm, d-dimer, toraks bilgisayarlı tomografi anjiyografisi, mortalite

B. SUMMARY

Evaluation of 28-day Mortality of Discharged Patients with High D-dimer Levels and No Pulmonary Embolism Findings in Computed Tomography Angiography.

Introduction

Pulmonary embolism (PE) is the third most common cause of cardiovascular death. D-dimer tests are being used for patients with low or moderate risk of PE. If d-dimer levels are below cut-off, PE is being ruled out of diagnoses when it is higher than cut-off, advanced imaging is planned. Even though thorax computed tomography angiography (TCTA) is golden standard for PE diagnosis, segmental and subsegmental minor PE may not be diagnosed by this imaging. There are studies showing that high d-dimer levels are associated with mortality in many disease groups and in healthy adults. Studies supporting the relationship between D-dimer and mortality have led to the hypothesis that “patients being discharged from Emergency Department (ED) with high levels of d-dimer levels and no indication of PE in TCTA imaging would also have higher mortality rates than healthy individuals.” We planned our study to investigate this hypothesis.

Materials and Methods

In our retrospective, observational study, which conducted in Dokuz Eylul University Hospital ED, we enrolled patients admitted dates between 01.01.2012- 31.12.2016 and met inclusion criteria.

Inclusion criteria

- Patients with older than 18 years of age
- Patients with d-dimer levels above the age adjusted cut-off ($\text{age} \times 10 \text{ mg / L}$)
- Patients with TCTA evaluations which are negative for PE

We investigated ED outcomes and 28-day mortality of these patients.

Results

213 patients were enrolled. ED admission complaints of these patients were; shortness of breath, chest pain, palpitations, hemoptysis, syncope, back pain, and side pain. We found that patients who applied to ED with shortness of breath had higher mortality rates. We differentiated TCTA's as normal and abnormal. Abnormal findings of TCTA were; pneumonia, pleural effusion, emphysema, infected bronchiectasis, malignancy progression, mosaic perfusion areas, ground-glass opacities, pneumothorax, empyema, cavitary lesion, new diagnosis in favor of malignancy, pericardial effusion, aortic aneurysm, mural thrombus, cholecystitis, constrictive pericarditis, perihepatic-perisplenic free fluid, splenic artery aneurysm and imaging which are not described but are favorable for heart failure. The 28-day mortality rate was 13.3% in patients with abnormal TCTA findings and patients with normal TCTA had zero mortality rate in 28 days. ($P < 0.01$)

When we examined the patients as hospitalized and non-admitted patients; 20% of the hospitalized patients and 6.5% of the discharged patients died within 28 days. ($P < 0.01$)

In our study there were 22 patients with 28-day mortality. The mean d-dimer level of these patients were 6.59 mg / L FEU, remaining 191 patients had a mean dimer level of 3.09 mg / L FEU. ($P < 0.01$)

Conclusion

Patients, who had been investigating in ED for preliminary diagnosis of PE with positive d-dimer levels and normal TCTA or chronic sequel findings; can be safely discharged from ED. Mortality rates correlated with higher d-dimer levels in patients who had been investigating in ED for preliminary diagnosis of PE and have abnormal CTPA findings.

Keywords: Pulmonary embolism, d-dimer, thorax computed tomography angiography, mortality

C. GİRİŞ VE AMAÇ:

PE; çoğunlukla venöz sistem içinde oluşan trombüsün dolaşım sistemi içinde pulmoner arterlere doğru hareket ederek burada bir tıkaç meydana getirmesi ve pulmoner dolaşımın etkilenerek akciğer fonksiyonlarının bozulması ile oluşur.⁽¹⁾ Miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylardan sonra kardiyovasküler kaynaklı ölümlerin üçüncü en sık nedeni PE'dir.⁽²⁾

Güncel pratikte ve kılavuzlara göre (2014 yılında Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti-European Society of Cardiology- ESC tarafından yayınlanan "Akut PE Tanı ve Yönetim Rehberi") AS'lere PE şüphesiyle başvuran hastaların öncelikle hastanın klinik risk skorlaması hesaplanmakta (Wells gibi), bu skorlamaya göre düşük ya da orta riskli hastalardan d-dimer testi istenmekte, düşük gelmesi durumunda pulmoner emboli ön tanısından uzaklaşmakta, yüksek gelmesi durumunda ise ileri görüntüleme planlanmaktadır. Tanıda altın standart %90 sensitivite ve %78-100 spesivitesi ile TBTA'dır.^(3,4,5) Hızlı olması, istenirse tek bir uygulama ile derin ven trombozunu (DVT) gösterebiliyor olması ve hastanın klinik durumunu açıklayacak alternatif patolojileri de gösterebilmesi TBTA'nın avantajlarıdır.⁽⁴⁾ Bununla beraber TBTA ile segmental ve subsegmental minör embolilerin tanısının atlanabileceği bilinmektedir.

D-dimer bir fibrin yıkım ürünüdür. Trombüsün ana komponenti olan fibrin ise pıhtı oluşum sürecinde fibrinojenden meydana gelir. Fizyolojik koşullarda fibrin oluşumu ve yıkımı denge halindedir. Yeni pıhtı varlığında pıhtılaşma ile beraber fibrinoliz de aktive olur ve d-dimer'in plazma düzeyi artar. Bu nedenle pulmoner embolide d-dimerin yüksek negatif prediktif değeri (NPD) vardır ve düşük olasılıkla pulmoner tromboemboli düşünülen hastalarda d-dimer düzeyinin negatif görülmesi PE'yi %99.5 dışlayabilmektedir.^(5,6,7)

Yüksek d-dimer düzeylerinin bir çok hastalık grubunda mortalite ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar olduğu gibi^(8,9) sağlıklı erişkinlerde dahi kısa ve uzun vadede mortalite belirteci olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.⁽¹⁰⁾ D-dimer ile mortalite ilişkisini destekleyen bu çalışmalar "AS'lerde PE tanısıyla tetkik edilerek d-dimer düzeyi yüksek saptanan, bu yüksekliği açıklayabilecek herhangi bir neden saptanamayarak taburcu edilen hastaların mortalite oranlarının yüksek olacağı" hipotezini doğrulamaktadır. Literatürde TBTA ile PE dışlanan ve sonrasında AS'den taburcu edilen hastaların kısa dönem sonuçları ile ilgili olarak herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Bizim çalışmamızın birincil amacı AS'de PE öntanısı düşünülen; d-dimer seviyesi normal sınırların üzerinde olan ve TBTA çekilerek PE dışlanarak taburcu edilen hastaların 28

günlük sağkalımını araştırmaktır.

Çalışmamızın ikincil amacı d-dimer düzeyi ile sonlanım arasında ilişki olup olmadığını göstermektir.



D. GENEL BİLGİLER:

D.1. Pulmoner Emboli Tanımı

PE; pulmoner arter ve dallarında meydana gelen tam ya da kısmi tıkanıklıktır. Bölgesel dolaşım bozukluğuna neden olur.

Sıklıkla venöz sistemde oluştuktan sonra buradan koparak kan akımıyla sağ kalbe buradan da pulmoner arterlere ilerleyen trombüs materyali bu duruma neden olur. Trombotik PE'lerin kaynağı %95 alt ekstremitte derin venleridir. Bunun dışındaki trombotik PE kaynakları; sağ kalp boşlukları, üst ekstremitte ve boyun venleri, vena cava inferior ve süperiorda oluşan trombüslerdir.⁽⁴⁾ DVT ve PE birlikteliğine venöz tromboembolizm (VTE) denir.⁽⁴⁾ Nadiren de olsa; gaz, yağ, amniyon mayi, tümör hücreleri, septik materyal gibi non-trombotik maddelerin embolisiyle oluşabilir.⁽¹¹⁾

D.2. Pulmoner Emboli Tarihçesi

PE; 1819 yılında ilk kez Laennec tarafından tanımlanmış, 1837 yılında ilk olgu Helie tarafından sunulmuştur. 1829 yılında Cruveilhier pıhtıyı, 1842 yılında Rokitansky hemorajik enfarktüsü tanımlamıştır. 1846 yılında tromboz ile PE ilişkisi von Wierchow tarafından tanımlanmış ve PE terimi kullanılmıştır. 1872 yılında Conheim enfarktüs ve emboliyi tanımlamıştır.

D.3. Pulmoner Emboli Epidemiyolojisi

PE; belirgin olmayan bulgularla seyredebilmesi, olguların asemptomatik seyredebilmesi, ilk hastane başvurusunun ani ölüm ile olabilmesi ve tanı konması zor bir hastalık olması nedeniyle kesin epidemiyolojik verilerinin saptanması zordur.

Amerika Birleşik Devletleri verileri; VTE nin 1/1000 insidansa sahip olduğunu ve yaşla birlikte arttığını, erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve daha mortal olduğunu göstermektedir.⁽¹²⁾ Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yaygın, Asya ve Afrikada daha az sıklıkta görülmektedir.⁽¹³⁾ Yıllık yeni vaka sayısı İtalya'da 60.000, İngilterede 65.000, Fransa'da 100.000 olarak bildirilmiştir.⁽¹⁴⁾ Ülkemizdeki insidans ise yeterli veri olmadığı için bilinmemektedir. Beklenen olgu sayısı yıllık yaklaşık 3000'dir. Afrika'da yapılan bir çalışmada yerlilerde PE insidansı 9.5/100.000, aynı bölgede yaşayan Avrupalı'larda ise 88/100.000 saptanmıştır. 40 yaşından sonraki her 10 yaş artışında PE insidansı iki katına çıkmaktadır.^(15,16)

Prospective Investigation of Pulmonary Embolism (PIOPED) çalışması; 50 yaşına kadar erkeklerde, 70 yaşından sonra kadınlarda daha sık olduğunu, toplamda ise erkeklerde riskin daha fazla olduğunu göstermiştir.⁽¹⁷⁾ Cerrahi hastalarında; geçirilmiş PE, kanser varlığı, uzamış anestezi süresi ile risk artmaktadır. Travma sonrası spinal kord hasarı nedeniyle acil cerrahi uygulanan hastalarda insidans en yüksektir. İmmobil hastalarda PE daha sık görülmektedir.⁽¹⁸⁾ DVT tanılı hastaların yaklaşık üçte birinde klinik belirti olmasa dahi PE vardır.⁽¹⁹⁾

Tedaviye rağmen olguların %5-23'ünde nüks görülür.⁽²⁰⁾ Nüks riski; tedavi sonlandırılmasından sonraki 6-12 ayda maksimumdur. Tedavi sonrası kontrol d-dimer düzeyi yüksek olan hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur.⁽⁴⁾ Malignitesi ve kalıtsal trombofilisi olan hastalarda nüks riski daha yüksektir.⁽²¹⁾ Eşlik eden hastalıklara ve trombüsün boyutlarına göre değişmekle birlikte tedavi almayan hastaların mortalitesi yaklaşık %30'dur. Müdahale ile bu oran %2-8 civarına inebilir.⁽²²⁾

Miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylardan sonra kardiyovasküler kaynaklı ölümlerin üçüncü en sık nedenidir.⁽²⁾ Hastane ölümlerinin %5-15'i, gebelik ve doğum ile ilişkili ölümlerin ise %20-30'u PE nedenli ölümlerdir.⁽²³⁾

D.4. Anatomi

4.a. Pulmoner Vasküler Anatomi:

Pulmoner trunkus; pulmoner semilunar kapak ile sağ ventrikülün pulmoner konusundan çıkar. Superior, medial, posterior ilerlemesi sonrasında sol ana bronşun önünde sağ ve sol olmak üzere iki ana pulmoner artere ayrılır. Ana pulmoner arter 20-30 mm çapındadır. Bu çap sistol ve diastolde değişir. Sağ ana pulmoner arter sağ hilusta çıkan ve inen dal olmak üzere iki dala ayrılır. Çıkan dal sağ üst lobu inen dal ise orta lobu besleyen orta lobar ve alt lobu besleyen alt lobar arterlere ayrılır. Sol ana pulmoner arter sol hilusta; üst lobu besleyen çıkan dal, lingular ve alt lobu besleyen inen dala ayrılır. Lobar arterler akciğerler içinde ilerledikçe sırasıyla segmenter ve lobuler dallara ayrılırlar. Bu yapı arterlerin alveollerde alveoler dallara ayrılması ve kapiller ağı oluşturmasıyla sonlanır. Bu kapiller ağdan aynı sırayla lobuler, segmenter venler ile toplanan kan her iki akciğerin superior ve inferior pulmoner arterleri ile sol atriuma ulaşır.⁽²⁴⁾

Ventilasyona katılmayan bronşların kanlanması ise inen aorta ve interkostal arterlerden ayrılarak bronşları takip ederek duvarlarına dağılan bronşial arterler ile sağlanır. Bronşial venler iki ayrı sistem oluşturur. Derin bronşial venler; pulmoner venlerle anastomoz yaparak sağ atriuma dökülür. Yüzeysel bronşial venler; visseral plevra, akciğerlerin dışında kalan hava

yolları, hiler lenf bezlerini drene ederek sağda vena azigosa, solda üst interkostal venler ve hemiazigosa açılırlar.⁽⁴²⁾

4.b. Bacak Venleri Anatomisi:

Alt ekstremité venleri yüzeyel ve derin venler olmak üzere ikiye ayrılır. Derin ve yüzeyel venler; perforan venler ile birbirlerine bağlanırlar. Vena saphena magna ve parva yüzeyel bacak venleriyken, distalde anterior tibial ven, posterior tibial ven ve peroneal venler olarak başlayıp popliteal fossada birleşerek popliteal veni oluşturan venler derin bacak venleridir. Popliteal ven adduktor kanaldan geçerken yüzeyel femoral ven adını alır. Yüzeyel femoral ven ve derin femoral venin birleşmesiyle ana femoral ven oluşur ve inguinal kanalın proksimalinde eksternal iliak ven olarak devam eder.

D.5. Pulmoner Embolide Etiyoloji ve Risk Faktörleri

PE; primer bir hastalık değil, bir klinik tablodur. Pulmoner arterlerin tıkaç vazifesi gören bir materyal ile tam ya da kısmi obstrüksiyonu ile meydana gelir. Bu materyal sıklıkla trombüs olsa da nadiren; gaz, yağ, amniyon mayi, tümör hücreleri, parazitler ve yumurtaları, septik materyal gibi non trombotik maddelerle oluşabilir.⁽¹¹⁾ Trombotik PE'lerin %95 nedeni; alt ekstremité derin venlerinde oluştuktan sonra koparak kan akımıyla sağ kalbe, buradan da pulmoner arterlere ilerleyen trombüstür. Alt ekstremité derin venleri dışında; pelvik, renal, aksiller ve subklavyan venler, boyun venleri, vena cava superior ve inferior, sağ kalp ve primer olarak pulmoner arterlerde oluşan trombüsler de PE'ye neden olabilmektedir.⁽⁴⁾ Proksimal DVT'si olan hastaların yaklaşık %50'sinde PE gelişir.

Venöz sistem içinde trombüs oluşumuna neden olan durumlar PE için risk faktörüdür. 1856 yılında Virchow tarafından damar içi pıhtılaşmanın nedenleri; damar endotel hasarı, hiperkoagulabilite, venöz staz olarak tanımlanmıştır. Bu üç faktör "Virchow triadı" olarak bilinir. PE olgularının %75'inde bu üç durumdan birine neden olan kalıtsal ve edinsel faktörler saptanmaktadır (Tablo 1). İdiyopatik olgularda da trombofili ve malignite olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Venöz bifurkasyon bölgeleri ve ven kapaklarının proksimal yüzü gibi kan akımının düzensiz olduğu bölgeler trombüs gelişimine daha yatkındır. Son 45-90 gün içinde cerrahi girişim geçirmiş olmak; VTE riskini 6-22 kat artırır.⁽²⁵⁾ İnme geçiren hastalarda PE riski %10, miyokard enfarktüsü geçirenlerde %5-35, konjestif kalp yetmezliği olanlarda %9-21, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) alevlenmesinde %3.3-8.9, cerrahi servislerde yatan hastalarda %40, dahili servislerde yatan hastalarda %20, malignitesi olan

hastalarda %4-28, travma geçiren hastalarda %0.13-1.5'tir.^(26,27) PE riski gebelikte beş kat artmaktadır. Sezaryen ile doğum yapanlarda, preeklampsi öyküsü olanlarda, çoğul gebeliklerde ve postpartum dönemde risk daha da artar.⁽²¹⁾ Oral kontraseptif kullanımı riski dört-altı kat, menopoz sonrası hormon replasman tedavisi iki-beş kat artırırken progesteron eklendikçe ve östrojen miktarı arttıkça risk daha da artar.⁽²⁸⁾ Obezite ile risk iki-üç kat artarken dört saatten uzun süren hareketsiz kalınan yolculuklarda risk artışı olduğuna dair bulgular olduğu halde bununla ilgili kesin veri yoktur.⁽²⁹⁾

Tablo 1. Tromboza yatkınlık yapan faktörler

Kalıtsal Risk Faktörleri	Edinsel Risk Faktörleri
• Antitrombin III eksikliği • Aktive protein C rezistansı • Konjenital disfibrinojenemi • Protein C, S eksikliği • Protrombin G20210A mutasyonu • Hiperhomosisteinemi • Koagülasyon faktörlerinin yüksek plazma düzeyleri • Ailesel plazminojen eksikliği • Displazminojenemi • Trombofili	• 12 Hafta içinde geçirilmiş cerrahi • Son 4 hafta içinde 3 günden fazla immobil kalmış olmak • DVT/ PTE aile öyküsü • Son 6 ay içinde aktif malignite ya da kemoterapi öyküsü • Gebelik veya postpartum dönem • Oral kontraseptif kullanımı • Alt ekstremitte fraktürü • 60 Yaş üstü olmak • Konjestif kalp yetmezliği • Obezite • Antifosfolipit antikor sendromu • Sistemik lupus eritematozus • Crohn hastalığı • Hiperviskozite • Santral venöz kateter • Hormon replasman tedavisi • Stroke • Hipertansiyon • Kronik venöz yetmezlik • Sigara kullanımı • Uzun süreli seyahat • Travma • Spinal kord zedelenmesi

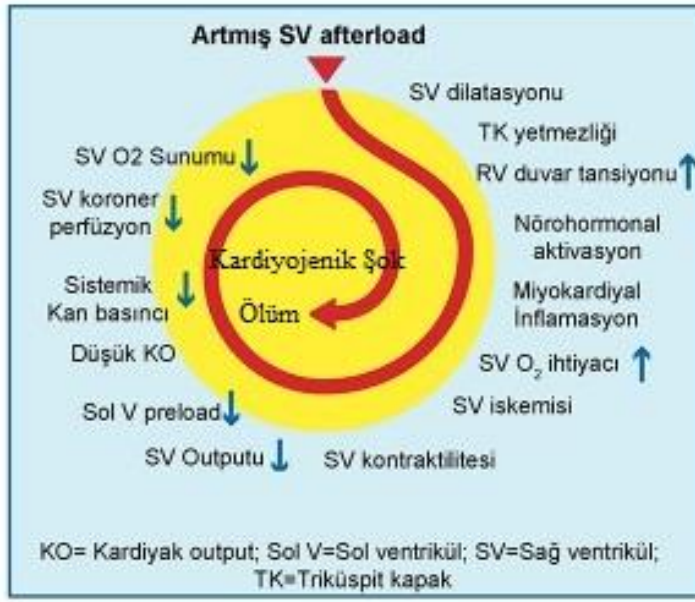
Ailesinde VTE öyküsü olanlarda, beklenmeyen bölgelerde tromboz gelişenlerde, gezici, tekrarlayıcı veya masif tromboz öyküsü bulunanlarda, 40 yaşından önce ve tekrarlayan, nedeni açıklanamayan VTE atakları varlığında, warfarin ilişkili cilt nekroz öyküsü olanlarda, neonatal tromboz öyküsü olanlarda genetik risk faktörleri araştırılmalıdır.⁽⁴⁾

D.6. Patofizyoloji

Pulmoner arterlerin tıkaç vazifesi gören bir materyal ile tam ya da kısmi obstrüksiyonu sonucunda Pulmoner Vasküler Direnç (PVD) artar. Bu etkiyi mekanik tıkanıklık başlatır ancak mekanik tıkanıklık yapan materyalin üzerine yeni trombositler yığılır. Bu yeni trombositler ve akciğer mast hücrelerinden çeşitli nörohüморal maddeler salınır ve bu maddeler pulmoner vasküler yatakta vazospazm meydana getirerek PVD’i daha da artırır. Dolaşımı bozulan alanlarda ventilasyon devam etmektedir, böylece ventilasyon perfüzyon (V/Q) dengesi bozulmuş olur. Salınan nörohüморal maddeler (serotonin ve tromboksan gibi vazoaaktif aminler); damar duvarındaki reseptörleri etkileyerek refleks vazospazma da katkıda bulunur. PVD artışı ile meydana gelecek etkiler: hastanın PE öncesi kardiyopulmoner rezervine, obstrükte olan arter yatağının genişliğine, PE’nin akciğerde meydana getirdiği nörohüморal madde salınımının akciğer ve dolaşım üzerine sekonder etkilerinin şiddetine bağlıdır. Tıkanan damar yatağı genişliği ile Pulmoner Arter Basıncı (PAB) arasında ilişki vardır. Kardiyopulmoner rezervi normal kişilerde eğer trombüs boyutu küçükse belirgin bir fizyopatolojik değişiklik olmaz. Mevcut kalp-akciğer hastalığına bağlı olarak bazal PAB’ı yüksek olan hastalarda ise küçük boyuttaki trombüsler bile ciddi Pulmoner Arter Hipertansiyonu’na (PAH) neden olabilir ve ağır hemodinamik sonuçlar oluşturabilir.⁽³⁰⁾ PAB aniden arttığında; sağ ventrikülün pulmoner dolaşımı sağlayabilmesi için bu basıncı aşabilmesi gerekir. Önyükü artan sağ ventrikülün sistol sırasındaki basıncının da artmasıyla sağ ventrikül hacmi artar ve interventriküler septum sol ventriküle doğru yer değiştirmeye başlar.

Ventrikülün artan yüküne rağmen artmış PVD nedeniyle pulmoner venlere dökülecek kan miktarı azalmıştır. Kardiyak output düşer ve buna bağlı olarak mikst venöz karışım artar ve bu nedenle oksijen içeriğinde azalma meydana gelir. Arteriyel-venöz oksijen farkının artış nedeni budur. Koroner perfüzyon için gereken denge bozulduğunda miyokard iskemisi ve buna bağlı aritmiler gelişir ve kalp debisi daha da azalır (Şekil 1).

Akciğerlerde ekstravasküler sıvı miktarının artması ile akciğer ödemi bulguları ortaya çıkabilir. Bunun nedeni net olarak bilinmemekle beraber; pulmoner kapillerlerde gelişen hiperperfüzyon, nörohüморal mekanizmalarla tıkanıklık oluşmayan pulmoner arteriyel yatakta da hipertansiyon gelişmesi ve endotel hasarı sonucu açığa çıkan maddeler aracılığıyla gelişebileceği düşünülmektedir.



Şekil 1. PE varlığında kardiyojenik şok gelişim mekanizması

Tıkanan damarın beslemesi gereken akciğer dokusunda perfüzyon kesildiği halde ventilasyon devam eder. Bu alana ölü boşluk denir. Hiperventilasyon gelişir ve bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Oluşan ölü boşluk ve hiperventilasyon sonucunda hipokapni gelişir. Pulmoner dolaşımın kesilmesi ve alveoler hipokapni oluşması nedeniyle obstrüksiyon distalinde bronkokonstrüksiyon ve kollaps eğilimi doğar. Obstrüksiyon distalinde sürfaktan üretimi de bozulacağından alveoler kollaps ve ödem desteklenir. Böylece ventilasyon kaybı da meydana gelmiş olur. V/Q kayıp alanı büyükse akciğerlerin total difüzyonu azalabilir. Tüm bunların sonucunda hasta hipoksemik, hipokarbik, hiperventile hale gelmiş, alveolo-arteryel oksijen farkı artmıştır.

Bir dokuda enfarkttan söz edebilmek için o dokunun oksijenlenmesinin tamamen kesilmiş olması gerekir. Akciğerler; ventilasyon, pulmoner dolaşım ve bronşiyal dolaşım olmak üzere üç farklı yolla oksijenlenmektedir. PE'nin direkt tıkaç etkisi ile pulmoner dolaşım, sonrasında gelişen alveoler ödem ve kollaps ile de ventilasyon bozulur. Ancak bronşiyal dolaşım sistemik dolaşımın bir parçası olduğu için etkilenen böyle beslenmeye devam etmektedir. Bu nedenle ancak sistemik dolaşımın da etkilendiği hastalarda enfarkt gelişebilir. Pulmoner enfarkt olmaksızın pulmoner hemoraji gelişebilir. Enfarkt olmaksızın gelişen postembolik pulmoner hemorajiler genellikle bir hafta içinde rezorbe olur. Pulmoner enfarktın gerilemesi ise üç-beş haftadan uzun sürebilir. Pulmoner enfarktlar tamamen rezorbe olmadığı takdirde komşu plevranın kalınlaşmasının da eşlik ettiği fibröz skar olarak kalabilir. Akciğer nekrozu

sonucunda oluşan inflamasyon ile ilişkili az miktarda ve genellikle hemorajik vasıfta olan unilateral plevral sıvı görülebilir.

PE sonrası hayatta kalan kişilerin pulmoner dolaşımına yerleşen trombüs; ilk 72 saatten itibaren başlayan fibrinoliz ile rezolüsyona uğrar. Tam rekanalizasyonun sağlanması dört-sekiz haftayı bulur.⁽³¹⁾

D.7. Semtom Ve Bulgular

PE'ye bağlı gelişecek semptom ve bulguların şiddeti; embolinin sayısına, obstrükte ettiği damar yatağının büyüklüğüne, lokalizasyonuna, aktive olan trombositlerden salınan humoral faktörlerin etkilerine, hastanan PE öncesi kardiyopulmoner rezervine, yaşına ve genel sağlık durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Semptomsuz seyrettiği halde tesadüfen tanı alan hastalar olabildiği gibi; beklenmeyen ani ölüm sonrası otopsi ile tanı alanlar da olabilmektedir.⁽³²⁾ Bu nedenle PE tanısının ilk adımı klinik şüphedir.

Nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, senkop; PE de en yaygın görülen semptomlardır.^(7,33,34) Göğüs ağrısı; PE sonrası gelişen pulmoner enfarktın neden olduğu plevra irritasyonundan kaynaklanabileceği plöretik vasıfta olabileceği gibi⁽³²⁾, PE sonrası ortaya çıkan nörohumoral mediyatörlerin meydana getirdiği inflamatuvar vasıfta ya da massif PE'de ortaya çıkabilecek sağ ventrikül iskemisi ile ilişkili retrosternal ağrı olabilir. Göğüs ağrısı varlığında ayırıcı tanıda aort diseksiyonu ve akut koroner sendromlar (AKS) düşünülmelidir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve akciğer hastalığı olanlarda tek belirti varolan nefes darlığında artış olabilir. Nefes darlığı, senkop ve siyanoz hayatı tehdit eden majör PE düşündürülen bulgulardır.⁽¹²⁾ Senkop nadir görülür ancak hemodinamik rezervin azaldığının göstergesidir. Hemodinamik rezervin ileri derecede azalması ile şok ve hipotansiyon meydana gelebilir.⁽³⁵⁾ Gençlerde senkop ile başvuru yaşlılara göre daha nadirdir. Buna karşılık gençlerde hemoptizi ve yan ağrısı yaşlılara göre daha sık görülmektedir.

Populasyonda yaklaşık %20 oranında görülen patent foramen ovale varlığında; PE nedeniyle artan sağ kalp basıncı ile sağ kalpten sol kalbe şant gelişir, bu şekilde sol kalbe ulaşabilecek olan trombüs ile sistemik embolizm bulguları, inme benzeri belirtiler nadir olarak da olsa gelişebilir. Bu durum "Paradoksik Embolizm" olarak isimlendirilmiştir.⁽³³⁾ PE'de patent foramen ovale varlığında prognoz daha kötüdür.

PE; sıklıkla nedeni olan DVT'nin tek taraflı bacak ağrısı, ısı artışı, şişliği gibi bulgularıyla da kendini gösterebilir.

Takipne, taşikardi, inspiryum sonunda duyulan raller, üçüncü kalp sesinin duyulması, P2 sesinde şiddetlenme, ateş, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon; DVT'ye bağlı bacaklar arasında ısı, çap, renk farkı olması PE'de görülen başlıca fizik muayene bulgularıdır. Daha santral damarlar tıkanığında dispne ve hipoksemi ön plandayken periferik yerleşimli daha küçük damarların etkilenmesinde ise plörötik vasıfta göğüs ağrısı daha ön plandadır.

PIOPED çalışmasının bulgularına göre, PE tanısı kanıtlanmış hastaların; %73'ünde nefes darlığı, %66'sında plöretik vasıfta göğüs ağrısı görülürken, %37'sinde öksürük, %28'inde bacakta şişlik, %26'sında bacak ağrısı, %15'inde hemoptizi şikâyetleri olmuştur. Hastaların %70'inde takipne, %55'inde raller, %30'unda taşikardi, %23'ünde ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinde artış saptanmıştır. Ateş gelişen hastalarda vücut sıcaklığının 38.3'ü geçmediği görülmüştür.

Bu semptom ve bulguların birçok hastalık grubunda görülebiliyor olması, PE tanısını zorlaştırmaktadır. Özellikle travma hastaları ve yoğun bakım hastalarında birçok farklı nedene bağlı bu semptom ve bulgular gelişebileceği için tanı koymak daha zordur. Bu nedenle klinik şüphe halinde; semptom ve bulguların yanı sıra risk faktörlerinin varlığı da mutlaka araştırılmalıdır.

D.8. Klinik Olasılık Skorlamaları

PE'nin ayırıcı tanısında birçok farklı hastalık yer almaktadır (Tablo 2). Semptom ve bulgularının spesifik olmaması, kesin tanı testlerininse invaziv ve pahalı yöntemler olması nedeniyle tanı koyması zor bir hastalıktır. Bu nedenlerle PE şüpheli hastaların semptom, bulgu ve mevcut risk faktörlerine göre skorlanması; hangi olgularda ileri inceleme gerektiğinin belirlenmesinde ve ampirik tedavi kararının verilmesinde yardımcı olmaktadır.

İki büyük prospektif çalışma ile, PE şüpheli olgularda klinik bulguların ileri inceleme kararının verilmesindeki önemi ve tanısallığı değerlendirilmiştir.^(36,37)

En sık kullanılan klinik skorlamalar; Wells skorlaması ve modifiye Geneva skorlamasıdır.⁽³⁸⁾ Her iki skorlama sisteminde de üç olasılıklı (düşük risk, orta risk ve yüksek risk) değerlendirme sistemi kullanılmaktayken 2014 yılında ESC tarafından yayınlanan "Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Yönetim Rehberi" iki olasılıklı (PE olası, PE olası değil) basitleştirilmiş versiyonlarına yer vermiştir (Tablo 3, Tablo 4).⁽⁷⁾ İki skorlama sisteminde de düşük olasılıklı hastaların %10'unda, orta olasılıklı hastaların %30'unda ve yüksek olasılıklı gruptaki hastaların %65'inde

PE tespit edilmektedir. Her iki skorlama sisteminin de basitleştirilmiş versiyonlarında PE olası değil olarak sınıflandırılan hastaların %12'sinde PE tespit edilmektedir.⁽³⁸⁾

Tablo 2. PE ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar

- Miyokard enfarktüsü
- Aort diseksiyonu
- Pnömotoraks
- Pnömoni
- KOAH alevlenmesi
- KKY
- Kardiyomyopati
- Primer pulmoner hipertansiyon
- Astım
- Perikardit, perikardiyal tamponat
- İntratorasik malignite
- Kaburga kırıkları
- Kostokondrit ve kas iskelet sistemiyle ilişkili diğer durumlar
- Anksiyete

Geneva skorlamasının geçerliliği sadece ayakta gelen hastalarda kanıtlanmıştır bu nedenle yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilir.⁽³⁸⁾ Bu klinik skorlamalardan birinin D-dimer ile beraber kullanılmasıyla hastaların yaklaşık %30'unda PE dışlanır.⁽³⁹⁾ PE düşük olasılıklı ise d-dimer testine alternatif olarak pulmoner emboli dışlama kriterleri (PERC) kullanılır (Tablo 5).⁽⁴⁰⁾ PE düşük olasılıklı hastalardan PERC kriterlerinin hiçbirini karşılamayan hastalarda PE olasılığı çok düşüktür ve ileri incelemeye gerek yoktur. Tüm diğer hastalarda ise ileri araştırma için d-dimer bakılmalı ya da görüntüleme yapılmalıdır.

Tablo 3. Wells (Kanada) Skorlama Sistemi ESC, Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Yönetim Rehberi, 2014

Wells Kuralı	Orijinal Versiyon	Basitleştirilmiş Versiyon
Önceki PTE ve DVT öyküsü	1.5	1
Kalp hızı ≥ 100	1.5	1
4 hafta içinde cerrahi ya da immobilizasyon öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif malignite	1	1
DVT klinik bulguları	3	1
PTE dışında daha muhtemel alternatif tanı olmaması	3	1
Klinik Olasılık		
Düşük	0-1	Yok
Orta	2-6	Yok
Yüksek	≥ 7	Yok
İki Seviyeli Skorlama		
PTE olası değil	0-4	0-1
PTE olası	≥ 5	≥ 2

Tablo 4. Revize Geneva Skorlama Sistemi
ESC, Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Yönetim Rehberi, 2014

Revize Geneva Skoru	Orijinal Versiyon	Basitleştirilmiş Versiyon
Önceki PTE ve DVT öyküsü	3	1
Kalp hızı		
75-94	3	1
≥ 95	5	2
1 ay içinde cerrahi ya da kırık öyküsü	2	1
Hemoptizi	2	1
Aktif malignite	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	1
Alt ekstremitte DVT'ye bağlı tek taraflı şişlik veya palpasyon ile ağrı	4	1
Yaş ≥ 65	1	1
Klinik Olasılık		
Düşük	0-3	0-1
Orta	4-10	2-4
Yüksek	≥ 11	≥ 5
İki Seviyeli Skorlama		
PTE olası değil	0-5	0-2
PTE olası	≥ 6	≥ 3

D.9. Pulmoner Embolide Tanı

PE tanısını dışlamak için hiçbir bulgu tek başına yeterli değildir. Bu nedenle klinik değerlendirme sonrası en önemli hususlardan birisi hangi ileri tetkiklerin seçileceğidir. PE’de tanı yöntemlerinin standardize edilmesi, gereksiz tetkiklerin önüne geçilmesi, acil tedavi gerektiren hastaların zaman alan tetkiklerle oyalanmaması amacıyla; yüksek sensitif d-dimer, alt ekstremité venöz doppler ultrasonografisi, ekokardiyografi (EKO) gibi tanısal testler ve risk skorlamaları birlikte kullanılmalıdır.

9.a. Akciğer Grafisi

Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olmayan PE’li olguların %20-40’ında akciğer grafisinin normal olduğu görülmüştür.⁽⁴⁾ Akciğer grafisinin esas önemi ayırıcı tanıda yer alan pnömoni, pnömotoraks gibi nedenleri ekarte etmektir. PE şüpheli hastalardan PE tanısı alanlar ve dışlananların akciğer grafileri arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.⁽³³⁾ Akciğer grafisinde hiler genişleme; EKO’da saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olabilir. PE varlığında görülebilen akciğer grafisi bulguları Tablo 6’da sıklık sırasına göre sıralanmıştır.⁽⁴¹⁾ Bu bulgular PE’ye özgü değildir.

Tablo 6. PE’de akciğer grafisinde görülebilecek bulgular

1. Cizgisel atelektazi (subsegmental) veya parankimal anormallikler (%68)
2. Plevral sıvı (%48)
3. Plevral tabanlı yoğunluk artımı (Hampton’s hump-Hampton horgucu) (%35)
4. Diyafragma yükselmesi (%24)
5. Azalmış pulmoner damarlanma (%21)
6. Santral pulmoner damarlarda genişleme (%15) (Fleischner bulgusu)
7. Kalp boyutlarında büyüme (%12)
8. Bölgesel oligemi (Westermarck bulgusu) (%7)
9. Pulmoner ödem (%4)

Hipoksemik olup hava yolu obstrüksiyonu bulgusu saptanmayan ve akciğer grafisi normal olan hastalarda PE’den kuşulanılmalıdır.

9.b. Elektrokardiyografi (EKG)

PE araştırılan bir hastada EKG en büyük önemi akut miyokard enfarktüsü, perikardit gibi önemli alternatif tanıların dışlanmasında yardımcı olmasıdır.

Yapılan prospektif bir çalışmada PE'li hastaların %70'nde EKG değişiklikleri saptanmıştır.⁽⁴²⁾ Sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemisine bağlı EKG değişiklikleri görülebilir. PE'ye sekonder akut kor pulmonale gelişirse; p-pulmonale, sağ aks sapması, sağ dal bloğu veya S1Q3T3 paterni saptanabilir. Bunlar seyrek bulgulardır ve PE dışında birçok durumda görülebilirler. Daha hafif seyreden olgularda genellikle sinüs taşikardisi tek EKG bulgusudur ve hastaların %40'ında görülür.⁽⁴²⁾ Bunun dışında atriyal aritmiler de PE ilişkili olabilir.

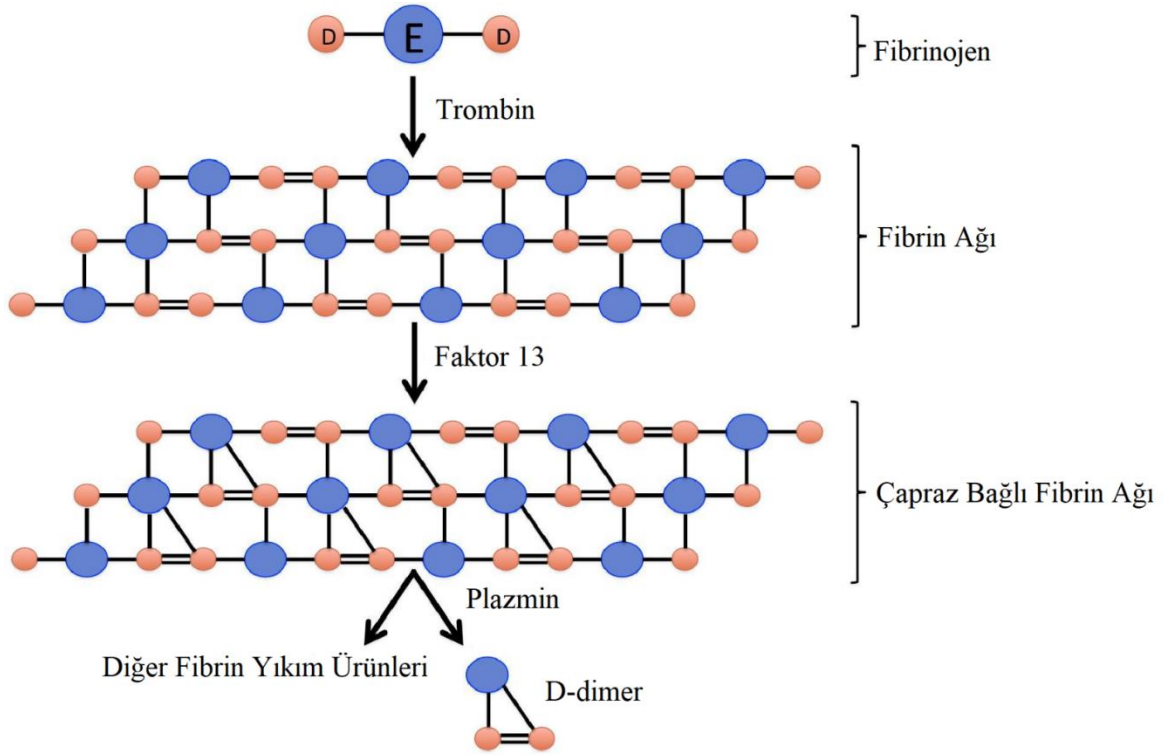
Küçük ve periferik yerleşimli PE olgularında EKG genellikle normalken submasif PE'si olanların ancak dörtte birinde normaldir. Daha büyük akciğer yatağını etkileyen PE varlığında en sık görülen EKG bulguları nonspesifik ST-T dalga değişiklikleridir. Bunun dışında DIII ve aVF'de Q dalgası, V1'de QR, V1-4'te T dalga negatifliği, V5'de S dalgası V4-6'da ST çökmesi, V1, aVR ve DIII'de ST yükselmesi görülebilir.

9.c. Arter Kan Gazı (AKG)

Akut PE'li hastaların çoğunun ilk başvuruda alınan AKG'lerinde hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz mevcuttur.⁽³⁴⁾ PE hastalarının ancak %10-25'inde AKG normaldir. Tipik AKG bulguları birçok farklı hastalıkta görülebildiği gibi PE'si olan hastalarda görülmeyebilir. Örneğin; masif bir PE vakasında hipotansiyon ve respiratuar kollaps geliştiğinde buna bağlı olarak hiperkapni, respiratuar asidoz ve laktik asidoza bağlı metabolik asidoz gelişebilecektir. Bu nedenle AKG ile PE dışlanamaz ya da tanı konamaz.⁽⁴⁾ Ancak AKG hastalığın ciddiyeti ile ilgili fikir verebilir. Hipoksemik hastaların mortalitesi; arteriyel oksijen saturasyonu %95'in üzerinde olan hastalara göre daha fazladır.⁽⁴³⁾

9.d. D-dimer

PE tanı algoritmasında yer alan tek laboratuvar testi kan d-dimer düzeyidir. Faktör 13 tarafından stabilize edilen fibrin ağının endojen fibrinolitik sistem tarafından yıkılması sonucunda açığa çıkar. Fibrin ve fibrinojen'den türeyen fibrin degradasyon ürünlerinin aksine d-dimerler stabilizasyon boyunca meydana gelen spesifik çapraz bağlı alanlar içeren fibrin türevleridir (Şekil 2).⁽⁴⁴⁾ Günümüzde koagülasyon aktivitesini en iyi gösteren laboratuvar testidir. Sağlıklı bireylerin plazmasında az miktarda bulunabilmesinin nedeni plazma fibrinojeninin %2-3'ü plazmada fibrine yıkılmasıdır. Retiküloendotelial ve üriner sistemler ile plazmadan temizlenir ve yarı ömrü yaklaşık sekiz saattir. Fibrinin olduğu ve plazminojen tarafından yıkıldığı her durumda plazma düzeyi artar (Tablo 7).⁽⁴⁵⁾



Şekil 2. D-dimer'in oluşumu

Tablo 7. Plazma D-dimer düzeyinin yükseldiği durumlar.

Patolojik Olmayan	Patolojik
- Yaş > 50 - Siyah ırk - Sigara kullanımı - Gebelik - Hematom - Kısa zaman önce travma öyküsü - Kısa zaman önce operasyon öyküsü	- Tromboemboli - Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIK) - Malignite - Enfeksiyon - Orak hücreli anemi - Atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği - Karaciğer ve böbrek yetmezliği - Preeklampsi, eklampsi, abruptio plasenta - İntrauterin fetal ölüm

Tablo 8. D-dimer yanlış negatifliği yapan durumlar.

Hastaya bağlı faktörler
• Antikoagulan kullanımı • Semptomların 5 günden uzun süredir var olması • Subsegmental PE • İzole pulmoner enfarkt • Kronik pulmoner emboli
Sistem ve makine sorunları
• Yanlış numune • Ciddi lipemi veya hemoliz varlığı • Numune alındıktan sonra analiz edilene kadar geçen sürenin uzamasıyla meydana gelen proteolize bağlı protein degradasyonu

Plazma d-dimer düzeyinde artışa neden olan durumlar Tablo 7’de, d-dimer yanlış negatifliğine neden olan durumlar ise Tablo 8’de gösterilmiştir. D-dimer’in PE’de pozitif prediktif değeri (PPD) düşük, NPD’i yüksektir. Yani PE’de d-dimer hemen her zaman yükselir, yükselmemişse PE olma olasılığı düşüktür. Bu nedenle PE tanısını desteklemekte değil dışlamakta kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda d-dimer düzeylerinin PE’de tedavi süresinin belirlenmesinde yol gösterici olabileceği ve hastalık takibinde yüksek seyretmesi ile rekürrens riski ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir.⁽⁴⁶⁾

Plazma d-dimer düzeyi; kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülebilmektedir. Kantitatif ölçümler %95’in üzerinde tanısal duyarlılık ile kalitatif ölçümlere göre daha duyarlıdır. ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) test yöntemleri kantitatif, mikrolateks, red cell aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik lateks aglütinasyon testleri kalitatif ölçüm yöntemleridir.⁽⁴⁷⁾ Kline ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bu tekniklerin hepsi karşılaştırılarak elde edilen "Summary Receiver Operating Characteristic" (SROC) analizi sonucunda eritrosit aglütinasyon yönteminin diğer testlerden daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (Tablo 8).⁽⁴⁸⁾

ELISA ve turbidimetrik yöntemleri en duyarlılarıken, klasik lateks aglütinasyon testi ve red cell aglütinasyon (SimpliRED) testi ise en az duyarlı olanlarıdır.⁽⁴⁹⁾ ELISA yöntemi; pahalı olması ve iki-dört saat sürmesi nedeniyle daha nadir kullanılır ve acil durumlarda faydalı değildir. Lateks aglütinasyon yönteminin kullanımı ise; kolay ulaşılması, ucuz olması ve daha

çabuk sonuç vermesi nedeniyle daha yaygındır. Kantitatif yöntemlerle çalışılan d-dimer düzeyinin negatif olması ile, özellikle ayaktan başvuran düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PE'nin dışlanması kullanılabilir.⁽⁶⁾ Kalitatif yöntemlerle ölçülen d-dimer düzeyinin negatif olması ise ancak düşük klinik olasılıklı hastalarda PE'nin dışlanması kullanılabilir.⁽⁵⁰⁾ PE veya DVT şüpheli hastalarda özellikle ELISA yöntemi ile ölçülen plazma d-dimer düzeyi 500 ng/ml'nin altında ise VTE %95–99 duyarlılıkla dışlanabilmektedir. Klinik riski yüksek olan hastalarda d-dimer düzeyi negatif olsa dahi PE dışlanamaz. Hospitalize edilen, yaşlı ve komorbiditesi olan olgularda d-dimer testi güvenilir değildir.

Tablo 9. SROC analizi sonuçları.⁽⁴⁸⁾

Yöntem	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
ELISA	89.5	20
Latex Aglutinasyon	87.2	2
Eritrosit Aglutinasyonu	99.8	56.5
Turbidimetrik	87.7	37.5

D-dimer'in özgüllüğü yaşa göre değişir. Özgüllük; 50 yaşından küçük hastalarda %49-67 iken, 80 yaş ve üzerindeki hastalarda %0-18'e düşer.⁽⁵¹⁾ ESC'nin 2014 PE kılavuzunda; 50 yaşına kadarki hastalarda eşik değeri olarak 500 mcg/L'nin kullanılması önerilirken 50 yaşın üzerindeki hastalarda yaşa göre düzeltilmiş d-dimer eşik değerinin kullanılması önerilmiştir. Yaşa göre düzeltilmiş d-dimer eşik düzeyinin formülü; “yaş x 10 µg/L” dir. Bu şekilde belirlenen eşik değeri ile d-dimer testi %97'nin üzerindeki duyarlılık oranını korurken özgüllük değerinde %34-46 oranında artış sağlanmıştır.⁽⁵²⁾

Kanser hastaları, hastanede yatan hastalar ve gebelerde d-dimer düzeyleri yüksekselebilmektedir.⁽⁵¹⁾ Ancak bu hasta gruplarında da d-dimer'in NPD'i yüksektir.

VTE'de d-dimer düzeylerinin kontrol grubuna göre yaklaşık sekiz kat arttığı ve plazma d-dimer tepe değerinin tromboz yaygınlığı ile uyumlu olduğu saptanmıştır.⁽⁵³⁾ Fraser ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada d-dimer seviyelerinin manyetik rezonans görüntülemesinde ölçülen trombüs volümü ve yüzey alanı ile korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır.⁽⁵⁴⁾ Hayashi ve arkadaşları da sol atriyal trombüs varlığında, trombüs hacmi ile artmış d-dimer düzeylerinin korele olduklarını saptamışlardır.⁽⁵⁵⁾

Yapılan bir çalışmada üç aylık tedavi alan idiyopatik VTE olan hastaların bir ay sonra d-dimer seviyesi ölçülmüş ve d-dimer seviyesi yüksek olan hastalar iki gruba ayrılarak; birinci gruba yeniden tedavi başlanmış, ikinci grup ise tedavisiz izlenmiştir. Ortalama 1.4 yıl takip

edilen hastalardan tedavi verilenlerde rekürren VTE insidansı %2.9 iken, tedavisiz izlenenlerde %15 bulunmuştur. D-dimer seviyesi negatif olan hastaların ise %6.2'sinde rekürren VTE görülmüştür. ⁽⁵⁶⁾

D-dimer seviyeleri trombotik olay sonrası 15-20 gün içinde normal düzeyine dönmektedir. ⁽⁵⁷⁾

Oral antikoagulan kullanımı olan hastalarda intravasküler fibrin sentezi ve trombüs oluşumunun azalmasına bağlı olarak plazma d-dimer seviyeleri de azalır. Bu durum anti trombotik tedavinin trombüs oluşumunu azaltmadaki etkinliğini göstermektedir. ⁽⁵⁸⁾ Atrial fibrilasyonlu (AF) hastalarda artmış d-dimer seviyeleri tromboemboli riskinin yüksek olduğunu gösterebileceği gibi bu hastaların antikoagulan tedaviden fayda göreceğine de işaret edebilir. Kalp yetmezlikli, mekanik protez kapaklı hastalarda von Willibrand Faktör ve d-dimer yüksekliği olması bu hastaların embolik olaylar açısından izlenmesi gerektiğini gösterir. ⁽⁵⁹⁾

İnme hastalarındaki d-dimer yüksekliğinin özellikle kardiyembolik inmenin göstergesi olduğu ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. ⁽⁶⁰⁾ Ayrıca d-dimer seviyelerinin klinik progresyon ve prognozla ilişkili olduğu da saptanmıştır. ⁽⁶¹⁾ Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda d-dimer iskemik inmelerin erken dönem tedavilerini belirlemede ve rekürrensini önlemede yararlı bir tetkiktir.

D-dimer AKS tanısında kullanılabilecek belirteçlerden biridir. ⁽⁶²⁾ AKS patofizyolojisinin erken basamaklarında yer almasından dolayı plazma d-dimer seviyesi, myogloblin dahil tüm kardiyak belirteçlerden daha erken yükselir. D-dimer; kreatin kinaz ve troponinin aksine, kalp kasındaki hasarı değil koroner tromboz varlığını işaret eder. ⁽⁶⁴⁾ Anstabil plak varlığıyla ilişkili olabilecek protrombotik durumu yansıtır. ⁽⁶⁵⁾ D-dimer seviyelerinin anstabil anjina pektorisli hastalarda, stabil anjina pektorisli hastalara göre ve AKS'nin akut döneminde, iyileşme dönemine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. ⁽⁶⁴⁾ Yüksek d-dimer düzeyleri anstabil anjina pektorisli hastalarda mortalite ile ilişkilendirilmiştir. ⁽⁶⁶⁾ Bu nedenlerle akut göğüs ağrısı ile AS'lere başvuran hastaların tanısında ve mortalite tahminlerinde d-dimer önemli bir parametredir. ⁽⁶⁷⁾

D-dimer ölçümü ile ilgili en önemli sorunlar; ticari ölçüm yöntemlerinin çok sayıda olması ve değişik ölçüm yöntemlerinin kullanılabilesidir.

9.e. Kardiyak Troponin

Kalsiyum bağımlı aktin-miyozin etkileşimini kontrol eden proteinlerdir. Troponin T, I, ve C olmak üzere üç alt birimden oluşur. Troponin T ve I'nın kalp kası ve iskelet kası

izoformları birbirinden farklı olduğu için monoklonal antikorlar aracılığıyla tespit edilerek ölçüm yapılabilmektedir ancak Troponin C kalp kası ve düz kasta bulunabildiğinden ölçümü klinikte kullanılmamaktadır. Kardiyak troponinlerin miyozitten kana salınması geri dönüşümlü ya da dönüşümsüz hücre hasarından kaynaklanabilir.

PE’de sağ kalbin iş yükünün artması ve hipoksi nedeniyle kalbi besleyen oksijen miktarı ile kalbin ihtiyacı olan oksijen miktarı arasındaki dengenin bozulmasıyla miyokard dokusunda enfarktler meydana gelir. Hasara uğrayan kalp kasından troponin salınımı artar, bu nedenle artan serum troponin düzeyi de sağ kalp disfonksiyonunu gösterir.⁽⁶⁸⁾ Troponin artışı ciddi hasar göstergesidir ve erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur.⁽⁶⁹⁾ PE hastalarından troponin seviyesi yüksek olanlarda sağ ventrikül disfonksiyonu %40-70 arasında değişirken, normal troponin seviyesi olanlarda bu oran %15-27 arasında bildirilmiştir.

9.f. Ekokardiyografi

Çabuk ve kolay olması, PE’ye bağlı gelişen değişiklikleri saptayabilmesi, ayırıcı tanıda yer alan perikardiyal tamponat, aort diseksiyonu gibi yüksek riskli durumları saptayabilmesi nedeniyle EKO’nun PE tanısından kullanımı önemlidir.⁽⁴⁾ ESC’nin 2014 PE kılavuzuna göre; PE şüpheli hastada şok ya da hipotansiyon varlığında; hasta stabil değilse veya hasta stabil olmasına rağmen TBTA çekilemiyor ise; yapılacak ilk tetkik EKO olmalıdır. Bu hastalarda EKO sonucu ile acil tedavi kararı verilebilir, ayrıca; perikardiyal tamponad, aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu, sol ventrikül disfonksiyonu ve hipovolemi gibi şoka neden olabilecek diğer sebeplerin ayırıcı tanısında da fayda sağlar. Şok bulgusu ve hipotansiyon olmayan hastalarda yapılması gereken rutin tetkikler arasında ise EKO bulunmamaktadır.⁽⁷⁰⁾ PE’de EKO ile saptanabilen bulgular Tablo 10.’da sıralanmıştır. Bunlardan EKO’da sağ kalpte mobil trombüs saptanması PE tanısını koydurur, aynı zamanda sağ ventrikül yetmezliği ve yüksek erken mortalitenin de göstergesidir.⁽⁷¹⁾ Bunun dışındakiler ise PE’nin indirekt bulgularıdır ve genellikle hemodinamik instabiliteye yol açan PE ile ilişkilidir. NPD’i %40-50 olan EKO’nun negatif olması PE’yi ekarte ettirmediği gibi⁽⁷¹⁾; PE’si olmayan hastalardan eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı olanlarda sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve disfonksiyonu gibi bulgular görülebilmektedir. ⁽⁷²⁾

Sağ ventrikül dilatasyonu ve triküspit regürjitasyonu, kronik pulmoner tromboemboli olmayan hastalarda tanıyı desteklemektedir.

Tablo 10. PE’de EKO bulguları.⁽⁷³⁾

• Sağ ventrikül dilatasyonu • Sağ ventrikül hipertrofisi • Sağ ventrikül hipokinezi • Sağ atriyumda, sağ ventrikülde veya pulmoner arterde trombüs varlığı • Proksimal pulmoner arterde dilatasyon • İnterventriküler septumda düzleşme ve paradoksik hareket varlığı • Sağ ventrikülde segmenter duvar hareket kusuru • İnspirasyon ile vena cava inferiorda kollaps oluşmaması • Triküspit regürjitan jet velositesinin artması (>2.5 m/sn)
--

EKO ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanması ve kantitatif ölçümler ile prognozun belirlenebileceğini gösteren çalışmalar giderek artmaktadır. Çalışmalarda sağ ventrikül disfonksiyonu olguların %80’inden fazlasında görülmektedir. Mc Connell ve arkadaşlarının çalışmasına göre sağ ventrikül disfonksiyonu PE için %94 spesifik, %77 sensitiftir.⁽⁷⁴⁾ PE’ye bağlı gelişen sağ ventrikül hipokinezi apeksi kapsamaz ve apikal hareket normal devam etmektedir (Mc Connell bulgusu), bu durum diğer nedenlerle gelişen sağ ventrikül yüklenmelerinde görülmez ve eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı olanlar için bile PPD’i çok yüksek bir EKO bulgusudur.⁽⁷⁴⁾

EKO ile ölçülen sağ ventrikül/ sol ventrikül oranının ≥ 0.9 olmasının mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Akut dönemde ölçülen PAB ≥ 50 mmHg ise kalıcı PAH gelişme riski 70 yaşa kadar olan hastalarda üç katına, 70 yaş üzerindeki hastalarda ise dört katına çıkmaktadır.⁽⁷⁵⁾ Pulmoner vasküler yatağın ≥ 50 ’sinin obstrüksiyondan etkilenmesi ile ortalama PAB 30 mmHg’nin üzerine çıkarken, pulmoner vasküler yatağın ≥ 75 ’i obstrüksiyondan etkilenirse ortalama PAB 40mmHg’yi aşar.

9.g. Alt Ekstremitte Venöz Görüntüleme

PE çoğunlukla alt ekstremitte DVT’den kaynaklanmaktadır. ⁽⁷⁶⁾ DVT tanısında en sık kullanılan tetkikler noninvaziv, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle alt ekstremitte venöz kompresyon ultrasonografi (USG), iki yönlü doppler USG ve renkli doppler USG’dir.⁽⁷⁷⁾ Konvansiyonel venografi ise invaziv bir yöntem olması ve ciddi komplikasyonlar

doğurabilmesi nedeniyle yerini bilgisayarlı tomografi (BT) venografiye bırakmıştır.⁽⁴⁾ Alt ekstremitte kompresyon USG’de anlamlı bulgu: venin kompresyon yanıtının tam olmamasıdır ve trombüs varlığına işaret eder, bunun proksimal DVT’yi saptamaktaki duyarlılığı %90’dan fazla, özgüllüğü yaklaşık %95’tir.⁽⁷⁸⁾ Diz altı venlerinin DVT’sinde ve asemptomatik olgularda duyarlılık belirgin olarak azalmaktadır. Bu nedenle sonucun normal olması ile DVT ekarte edilemez. Pelvik kitle varlığı, şiddetli KKY, hamilelik ve yaygın asit gibi alt ekstremiteden venöz dönüşün etkilenebildiği durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilir. Kompresyon USG ile PE hastalarının %30-50’sinde DVT tespit edilmiştir.⁽⁷⁹⁾ PE kuşkulu hastalarda; pozitif alt ekstremitte USG bulgusu varsa PE kesin tanısı beklenmeksizin antikoagulan başlanır.

9.h. TBTA

TBTA’da PE bulguları şunlardır; intravasküler dolum defekti, damar duvarı ile daralan açığı, damar opasitesinin tam kesintiye uğraması, tıkalı damarın çapında artma, plevra tabanlı kama şeklinde opasite artımı ve lineer atelektazi.

Kontrastlı Spiral TBTA ile; santral lobar trombüsler %97, segmental trombüsler %68 ve subsegmental trombüsle %25 gösterilebilir. Spiral TBTA ile izole subsegmental pulmoner emboli ekarte edilemez.⁽⁸⁰⁾ Dedektör sayısı arttıkça duyarlılık da artar. Çok dedektörlü TBTA’nın sensitivitesi %83, spesifitesi %96’dır.⁽⁸¹⁾ Çok dedektörlü cihazların, konvansiyonel spiral cihazların yerini almasıyla; eski tekniklerle değerlendirilmesi mümkün olmayan subsegmental düzeydeki embolilerin değerlendirilmesi mümkün olmuş, tetkik süresinin tek bir soluk süresine kadar kısaltılması sayesinde hasta uyumsuzluğundan kaynaklanan görüntüleme kısıtlılıkları en aza indirilmiş ve daha ince kesitler alabilme özelliği sayesinde pulmoner damarlar gibi çevre dokuyla ilgili de daha ayrıntılı bilgi elde edilmeye başlanmıştır. TBTA ile PE saptanabilmesi dışında aort diseksiyonu ve anevrizması, pnömoni, plevral efüzyon, yer kaplayan lezyonlar gibi PE ayırıcı tanısında yer alan birçok hastalık da saptanabilmektedir.⁽⁸²⁾

Çok dedektörlü TBTA’nın en önemli teknik sorunları damarların yetersiz kontrastlanması ve solunumdan kaynaklanan parazitlerdir. KKY’li hastaların pulmoner arterlerinin interstisyel ödem ile çevrili olması, mukoid tıkaçların varlığı, hiler bölgedeki lenf nodları emboliyi taklit edebilen durumlardır. Well’s skorlamasında orta ve düşük klinik risk grubundaki kişilerde TBTA’nın NPD’i %89-96 iken bu oran yüksek klinik risk grubundakilerde %60’tır.⁽⁸³⁾ PPD’i ise düşük klinik risk grubundaki hastalarda %58 iken, yüksek klinik risk grubundakilerde %92-96’dır. Yani yüksek klinik risk grubunda olmayan hastalarda negatif

TBTA ile PE ekarte edilebilir ancak yüksek klinik risk grubundaki hastalarda TBTA negatif olsa da PE dışlanamaz.⁽⁸³⁾

TBTA ve BT venografi tek seansta, tek doz kontrast madde ile çekilebilir ve TBTA duyarlılığı %83'ten 90'a çıkarılmış olur.⁽⁸¹⁾ BT venografi ile radyasyon maruziyeti artmaktadır ve PIOPED II çalışmasında BT venografi ile kompresyon USG benzer sonuçlar vermiştir. Bu nedenle mümkünse BT venografi yerine kompresyon USG kullanılmalıdır.⁽⁸⁴⁾

TBTA çekilirken kontrast madde kullanıldığı için kreatinin değeri göz önünde bulundurulmalı; böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50ml/dakika'nın altındaki hastalara mümkünse bu yöntem uygulanmamalıdır.

9.1. Akciğer V/Q Sintigrafisi

Çok dedektörlü TBTA'nın yaygınlaşması sonrası kullanımı giderek azalmakla beraber, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat TBTA'nın tanısal olmadığı durumlarda, kontrast madde allerjisi veya böbrek yetersizliği olan hastalarda alternatif bir tanı yöntemi olmaya devam etmektedir.⁽⁴⁾

Perfüzyon sintigrafisi: Teknesyum-99m işaretli makroagregat albümin veya mikrosfer moleküllerinin intravenöz enjeksiyonu sonrası pulmoner kapillerlere ulaşması ve gama kamera ile değerlendirilmesi esasına dayanır.⁽⁸⁵⁾ 3 mm ve daha büyük çaplı damarları görüntüleyebilir. Pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektini saptamada duyarlı olduğu halde özgül değildir.⁽⁸⁶⁾ Normal perfüzyon sintigrafisi ile daha fazla tetkik yapılmaksızın PE tanısı ekarte edilebilir. PE dışında perfüzyon defektine neden olabilen bronşiektazi, amfizem, akciğer apsesi, fibrozis, pnömoni, plörezi, pnömotoraks, bronş obstrüksiyonu gibi birçok klinik durum vardır. Bu nedenle perfüzyon sintigrafisi, mutlaka ventilasyon sintigrafisi ile beraber değerlendirilmelidir. DVT'ye yönelik incelemeyi de hedefleyerek işaretli molekül enjeksiyonu her iki alt ekstremiteden yapılarak eş zamanlı radyonüklid venografi de yapılabilir.

Ventilasyon sintigrafisi: xenon-133 gazı, teknesyum 99-m ile işaretli aerosoller veya teknesyum 99-m ile işaretli karbon mikropartiküllerinin inhale ettirilmesi sonrası ventile olan alanların gama kamera ile değerlendirilmesi esasına dayanır.⁽⁸⁵⁾ Perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü arttırmak amacıyla yapılır. Akut PE varlığında; perfüzyon sintigrafisi ile hipoperfüze olduğu saptanan alanların ventilasyon sintigrafisi ile ventilasyonun normal olması (V/Q uyumsuzluğu) beklenir.

Perfüzyon sintigrafisine ek olarak ventilasyon sintigrafisinin de uygulanmasıyla ventilasyonu normal olduğu halde perfüzyon defekti olan alanlar saptanabilir ve bu alanların varlığı PE'yi destekler.

PE geliştikten hemen sonra endojen trombolitik aktivite ile obstrükte olan damarlarda hızlı bir reperfüzyon başladığı için sintigrafi planlanıyor ise mümkün olduğu kadar erken (ideal olarak ilk 24 saat içinde) çekilmelidir.⁽⁴⁾

Perfüzyon sintigrafisi çekiminde bir erişkinin maruz kaldığı ortalama radyasyon dozu 1.1 mSv (milisievert) iken, TBTA çekiminde maruz kaldığı doz iki-altı mSv'dir.⁽⁸⁷⁾

V/Q sintigrafisinin avantajları; kontrast madde kullanmayı gerektirmemesi ve radyasyon maruziyetinin düşük olmasıdır. Bu sayede kontrast madde allerjisi olanlarda, gebelerde, böbrek yetmezliği olanlarda, miyelom ve paraproteinemisi olanlarda kullanılabilirken, düşük risk grubundaki genç hastalarda da tercih edilebilir.⁽⁸⁸⁾

Sonuçlar PIOPED çalışması ile oluşturulan kriterlere göre normal, düşük olasılıklı, orta olasılıklı ve yüksek olasılıklı olarak sınıflandırılır (Tablo 11, 12).⁽⁸⁶⁾ Tek başına, düşük olasılık veya orta olasılık sınıfına giren bir V/Q ile PE tanısı konamaz ya da dışlanamaz. Ancak düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi ile düşük klinik olasılık birlikte ise PE dışlanabilir.⁽⁸⁶⁾

Geçirilmiş PE öyküsü olan hastalarda, klinik olarak düşük olasılıklı hastalarda ve eski sintigrafisinde benzer bulgular olan hastalarda yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi ile dahi tanı konulamaz.⁽⁸⁶⁾

Tablo 11. PIOPED kriterlerine göre V/Q sintigrafisi sınıflandırılması.

Normal -Perfüzyon kaybı saptanmaması.
Düşük olasılık - Normal direkt grafi ile birlikte çok sayıda uyumlu V/Q kaybı olması - Üst ve orta akciğer zonunda direkt grafide opasite olması ile birlikte V/Q kaybı - Büyük plevral efüzyonla birlikte eşlik eden V/Q kaybı - Öncelikle kardiyofrenik açıda efüzyon, kardiyomegali, hilus ve mediasten veya diyafragma elevasyonu düşünülen nonsegmenter perfüzyon defekti mevcudiyeti - Herhangi bir perfüzyon kaybının daha büyük direkt grafi bulgusu ile birlikte olması - Perfüzyon kaybı olan alanların normal doku ile çevrilmiş olması - Nonsegmental perfüzyon kaybı
Orta olasılık - Eşlik eden ventilasyon kaybı veya direkt grafi bulgusu olmadan 1 orta ile <2 büyük segmenter perfüzyon kaybı olması - Alt akciğer zonunda direkt grafide opasite olması ile birlikte V/Q kaybı olması - Küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı olması - Normal, yüksek veya düşük olasılıklı olarak sınıflandırılmayanlar
Yüksek olasılık Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; - > 2 büyük segmental perfüzyon kaybı - 1 büyük segmental ve >2 orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı olması - > 4 orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı olması

Tablo 12. V/Q sintigrafilerinin PIOPED Kriterlerine göre hesaplanan duyarlılık, özgüllük PPD'leri

Sintigrafi	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)
Düşük olasılık	98	10	16
Orta olasılık	82	52	33
Yüksek olasılık	41	97	88

9.i. Manyetik Rezonans Anjiyografi

Böbrek yetmezliği ya da kontrast madde allerjisi varlığında TBTA'ya alternatif olarak kullanılabilir. Pulmoner arterler içindeki trombüsün doğrudan görülmesine olanak verir. Diğer tetkiklerle görüntülemenin çok zor olduğu pelvis içi damarlardaki ve vena cava inferiordaki trombüslerin görülmesine de olanak verir. Gebelerde de kullanılabilir. Her merkezde bulunmaması, pahalı olması, TBTA'dan daha uzun sürmesi ve dolayısıyla hareket artefaktına daha yatkın olması kısıtlılıklarıdır ve bu nedenle rutin olarak kullanılmamaktadır

9.j. Pulmoner Anjiyografi

TBTA'nın geliştirilmesi ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından önce PE tanısında altın standart olarak daha invaziv olan pulmoner anjiyografi kullanılmaktaydı. İşleme bağlı majör komplikasyon görülme oranı %1 iken mortalite oranı %0.5'tir.⁽⁸⁹⁾ Bu nedenle sadece seçilmiş olgularda uygulanabilir.⁽⁸⁹⁾ Yüksek klinik olasılıklı hastalarda invaziv olmayan yöntemlerle PE'nin dışlanamadığı hallerde kullanılabilir. Trombolitik uygulanacak hastalarda kanama riskini artırır. Dijital anjiyografi ise konvansiyonel anjiyografiye göre daha hızlı ve güvenlidir. Ancak pahalı olması, deneyim gerektirmesi nedeniyle kullanımı sık değildir.⁽⁵⁾ Kontrast madde allerjisi, ciddi pulmoner hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve akut miyokard enfarktüsü varlığında uygulanmamalıdır.

D.10. Akut Pulmoner Emboli Tedavisi

PE tedavisi dört farklı aşamayı kapsar. Bunlar; destek tedavi, antikoagulan tedavi, reperfüzyon tedavisi ve vena kava filtrelerinin kullanımı olarak sıralanabilir (Tablo 13)

Tablo 13. Akut PE tedavisi

Destek Tedavi	Yatak istirahati
	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
	Oksijen
Antikoagulan Tedavi	Anfraksiyone heparin (aFh)
	Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)
	Diğer antikoagulanlar
Reperfüzyon Tedavisi	Trombolitik tedavi
	Cerrahi embolektomi
	Kateter ile trombektomi
Vena kava filtreleri	

10.a. Destek tedavi

V/Q dengesinin bozulmasıyla hipoksemi ve solunum yetmezliği oraya çıkar. Bu durum PE'nin en kritik sonuçlarından biridir ve oksijen desteği verilerek oksijen saturasyonunun %92'nin üzerinde olması hedeflenir. Oksijen desteğinin yetersiz kalması halinde mekanik ventilasyon düşünülmelidir. Bu karar verilirken pozitif basınçlı solutmanın toraks içi basıncı artırarak kalbe venöz dönüşü baskılayabileceği, hiperinfilasyonun da pulmoner vasküler

direnci arttırarak sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle ekspiryum sonu pozitif basıncı dikkatli ayarlanmalı, tidal hacim yaklaşık altı ml/kg gibi düşük değerlerde tutulmalı ve inspiryum sonu plato basıncı 30 cmSu'yu geçmemelidir. Bunlara ek olarak entübasyon öncesinde ve esnasında kullanılan sedatif ajanların da vazodilatasyon yaparak kardiyovasküler kollapsa neden olabileceği unutulmamalıdır.⁽⁹⁰⁾

Hemodinamik olarak stabil olmayan PE hastalarında sıvı desteği uygulanabilir. 250-500 mL başlangıç tedavisinin ardından EKO ve hemodinamik değerlendirmeye göre devam edilebilir. Sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında agresif sıvı uygulamalarından kaçınılmalıdır çünkü artmış sıvı yükü sağ ventrikül fonksiyonunu daha da kötüleştirebilir.⁽⁹⁰⁾ Sıvı resüsitasyonuna yeterli yanıt alınamaz ise vazopressör ajanların uygulanması geciktirilmemelidir. Norepinefrin, epinefrin ve dopamin bu amaçla kullanılabilir. Levosimendan'ın pulmoner arter vazodilatasyonu yaparak ve sağ ventrikül kontraktilesini arttırarak pulmoner arter basıncını azalttığı ve sistemik hipotansiyonu gerilettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.⁽⁹¹⁾

10.b. Antikoagulan Tedavi

Akut PE varlığında erken mortaliteyi engellemesi, tekrarlayıcı VTE ataklarını önlemesi nedeniyle antikoagulan tedavi önerilmektedir. PE orta ve yüksek klinik olasılıklı ise tanısal testlerin sonuçlanması beklenmeksizin hızlı antikoagulasyon başlanmalıdır.⁽⁹²⁾ Hızlı antikoagulasyon; intravenöz aFH, subkutan DMAH veya subkutan fondaparinux gibi parenteral ajanlarla ve yeni oral antikoagulanlarla (YOAK) sağlanır. Daha sonra tedaviye YOAK veya K vitamini antagonistleri ile devam edilir.⁽²⁷⁾ Oral antikoagulasyon; mümkün olan en erken sürede, tercihen ise parenteral antikoagulan ile aynı gün başlanmalıdır. En az üç ay süren antikoagulan tedavi (sekonder profilaksi) ile nüks ve erken mortalite belirgin olarak azalır.⁽⁴⁾

I. Parenteral Antikoagulasyon

Erken dönemde parenteral antikoagulan olan intravenöz aFH, subkutan DMAH veya fondaparinux kullanılabilir.

aFH: Tek seferlik yükleme dozundan sonra sürekli infüzyon şeklinde verilir. Kısa yarı ömrü, antikoagulan etkisini aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile monitorize etme kolaylığı ve protaminle hızlı şekilde geri döndürülebilir olmasından dolayı kanama riski yüksek olan; ciddi böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi<30 mL/dk), primer reperfüzyon

düşünülen hastalarda ve doz ayarlaması gerektiren obez hastalarda daha avantajlıdır.⁽⁴⁾ 80IU/kg yükleme dozunun ardından 18IU/kg/saat hızında intravenöz infüzyon olarak verilir. İlk 24 saatte altı saatlik aralıklarla aPTT ölçümü yapılarak üst sınırın bir buçuk- iki buçuk katı olacak şekilde doz titre edilir. Hedef yakalandıktan sonra günlük aPTT takibi yapılması yeterlidir.⁽⁴⁾ En ciddi yan etkisi heparinin indüklediği trombositopeni ve kanamadır. Bu nedenle yukarıda yazan hasta grupları dışındaki hastaları heparinin indüklediği trombositopeniden korumak amacıyla DMAH ya da fondaparinuxs tercih edilmelidir.⁽⁹³⁾

DMAH: En az aFH kadar etkili olduklarını gösteren pek çok çalışma vardır.⁽⁹⁴⁾ Vücut ağırlığına göre doz ayarlaması yapılarak subkutan uygulanır. aFH'ye kıyasla mortalite ve kanama açısından farklılık olmadığı gösterilen çalışmalar mevcuttur. Gebe ve emzirenlerde kullanılabilir.

Fondaparinuxs: aktif faktör 10'u selektif olarak inhibe eder. Günde tek doz olarak kullanılır. Hem akut tedavi hem de sekonder profilaksiste kullanılabilir. Trombolitik tedavi almayan akut PE hastalarında fondaparinuxs; aFH ile benzer tekrarlayıcı VTE ve majör kanama oranlarına sahiptir fakat fondaparinuxs kullanımıyla ilişkili heparine bağlı trombositopeni vakası bildirilmemiştir.⁽⁹⁵⁾ Ciddi renal yetmezlikli hastalarda kanama riskini arttırdığı için fondaparinuxs kontraendikedir. Orta düzeyde renal yetmezliği olan hastalarda da (kreatinin klerensi 30-50 ml/dk) kanama riski arttığından %50 ye varan doz azaltılması önerilmektedir.⁽⁹⁶⁾

Fondaparinuxs ve DMAH rutin monitorizasyon gerektirmez. Pozolojileri Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. PE tedavisinde önerilen DMAH ve fondaparinuxs pozolojileri

Parenteral Antikoagulan	Doz	Kullanım Aralığı
Enoksaparin	1.0 mg/kg 1.5 mg/kg	12 saatte bir Günde bir kez
Tinzaparin	175 U/kg	Günde bir kez
Deltaparin	100 IU/kg 200 IU/kg	12 saatte bir Günde bir kez
Nadroparin	86 IU/kg 171 IU/kg	12 saatte bir Günde bir kez
Fondaparinuxs	5 mg (<50 kg ağırlık) 7.5 mg (50-100 kg ağırlık) 10 mg (>100 kg ağırlık)	Günde bir kez

II. Oral Antikoagulasyon

K vitamini antagonistleri yıllardır oral antikoagulasyon amacıyla kullanılmaktadır. En sık kullanılan formu varfarin olmakla birlikte asenokumarol, fenprokumon, fenindion ve

flunidion da seçenekler arasındadır.⁽⁹⁷⁾ En az beş gün olmak üzere uluslararası normalize edilmiş oranı (International normalized ratio, INR) değeri iki-üç arasında olana kadar UFH, DMAH ya da fondaparinux ile antikoagülasyona devam edilmelidir.⁽²¹⁾ Varfarin; hastaneye yatırılmayan, 60 yaşın altındaki hastalarda 10 mg/gün dozundan başlanırken; 60 yaşın üstünde olan veya hastaneye yatırılan hastalara beş mg/gün dozunda başlanır. Sonraki beş-yedi gün içinde yapılan INR ölçümüne göre ve iki-üç aralığı hedeflenerek günlük doz ayarlanır. Hedef düzey yakalandıktan sonraki günlerde günlük INR ölçümü yeterlidir. Gebelikte kullanımı kontrendikedir.

YOAK'lar başlıca dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksabandır.⁽⁹⁵⁾ Dabigatran trombin'in selektif direkt inhibitörüken, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban ise direkt faktör 10a inhibisyonu yapar. K vitamini antagonistleri ve heparinle karşılaştırıldıkları geniş çaplı çalışmalar mevcuttur^(99,100) ve bu ilaçların K vitamini antagonistleri ve heparin rejimine göre majör kanama riski açısından daha güvenli olduğu gösterilmiştir.⁽¹⁰¹⁾ Bunun dışındaki avantajları; oral olmaları, hızlı etki etmeleri, yarı ömürlerinin kısa olması, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması ve laboratuvar takip gerektirmemeleridir. Dezavantajları ise; antidotlarının bulunmaması, kısa yarı ömürlü olmaları nedeniyle doz atlama durumunda etkilerinin kaybolması ve obezite, yaşlılık, renal yetersizlik, kanser gibi özel durumlarda doz yönetim algoritmalarına sahip olmamalarıdır.⁽¹⁰²⁾ Gebelerde kullanımı ile ilgili yeterli bilgi olmadığı için kullanımları önerilmemektedir. İleri yaş grubundaki hastalarda ise yüksek kanama riski olması nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.⁽⁴⁾

10.c. Reperfüzyon Tedavisi

I. Trombolitik Tedavi

Trombüs yıkımını sağlayan trombolitik ilaçlar; PE'nin neden olduğu pulmoner perfüzyondaki, gaz değişimindeki ve sağ ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmayı hızla düzeltir. Bu nedenle şoktaki ya da hipotansiyonu olan yüksek riskli PE vakalarında kontrendikasyon yok ise (Tablo 15) trombolitik tedavi önerilmektedir.⁽⁴⁾ Trombolitik alan hastalarda erken dönemde sağ ventrikül fonksiyonları hızla düzelerek mortalite azalsa da uzun dönemde nüks riski azalmaz. Trombolitik ilaçlarla ilk 24 saatteki trombüs rezolusyonunun aFH'ye göre çok daha hızlı olduğu ancak beş-yedi gün sonundaki perfüzyon düzelmesinin benzer düzeyde kaldığı gösterilmiştir.⁽¹⁰³⁾

Tablo 15. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

Mutlak	Göreceli
• Hemorajik ya da orijini bilinmeyen inme • Son altı ay içindeki iskemik inme • Santral sinir sistemi hasarı ya da tümörü • Son üç hafta içinde majör travma ya da cerrahi öyküsü • Son üç hafta içinde kafa yaralanması • Son iki ay içinde geçirilen gastrointestinal kanama • Aktif kanama varlığı	• Son 6 ay içindeki geçici iskemik atak • Oral antikoagülan tedavi • Gebelik ya da postpartum ilk hafta • Kompresyon uygulanamayan kateter girişleri • Travmatik resüsitasyon • Refrakter hipertansiyon (SKB>180mmHg) • İlerlemiş karaciğer hastalığı • Enfektif endokardit • Aktif peptik ulkus

Semptom başlangıcının üzerinden 14 gün geçtikten sonra kullanımı önerilmez, ilk 48 saatte uygulandığında etkinliği daha fazla olsa da hastalar 6-14 güne kadar fayda görmeye devam ederler.⁽⁴⁾ Heparin ile karşılaştırıldığında; sistemik hipotansiyonun bulunmadığı ancak EKO ile sağ ventrikül fonksiyon etkileniminin görüldüğü vakalarda da mortalite ve morbiditeyi azalttığı görülmüştür.

Rekombinant doku plazminojen aktivatorü (rtPA); PE’de en sık kullanılan trombolitik ajandır. 2 saatte 100mg intravenöz yoldan infüzyon halinde verilir. Bu dozda serebral hemoraji gibi birçok hemorajik komplikasyona yol açabilir. Artan yaş ve eşlik eden komorbiditeler varlığında kanama komplikasyonlarının riskinde artış görülmüştür.⁽¹⁰⁴⁾ 440 hasta ile yapılan randomize kontrollü beş çalışmanın metaanalizinde; standart doz ile kıyaslandığında azaltılmış doz uygulamasında tüm nedenlere bağlı ölümler açısından anlamlı fark olmadığı ancak kanamanın daha az olduğu bildirilmiştir.⁽¹⁰⁵⁾ Hastaların yaklaşık %90’ında 36 saat içinde klinik iyileşme görülür.⁽¹⁰⁶⁾

Trombolitik tedavi öncesinde aFH başlanmış ise streptokinaz veya ürokinaz uygulanacak ise trombolitik infüzyonu sırasında durdurulmalıdır, ancak rTPA uygulaması sırasında devam ettirilebilir. Trombolitik tedavi öncesinde aFH başlanmadıysa trombolitik tedavi sonrası aPTT kontrolü ile bolus dozu yapılmaksızın aFH infüzyonu ile antikoagülasyon sağlanır.

aFH tedavisi: tromboliz tedavisi başlandığında günde iki kez dozunda DMAH kullanmakta olan hastalarda 12 saat, günde tek doz DMAH veya fondaparinux kullanmakta olan hastalarda ise 24 saat süreyle ertelenmelidir.

II. Cerrahi Embolektomi

Etkin trombolitik ajanların varlığı sayesinde nadiren pulmoner embolektomi endikasyonu konmaktadır. Bunun dışında; sağ kalp boşluklarında trombüs saptanması ve patent

foramen ovaleye uzanan trombüs varlığında cerrahi embolektomi ilk tedavi seçeneğidir. Trombolizis kontrendike ise veya başarısız olduysa uygulanabilir. Preoperatif tromboliz uygulanmış olması kana riskini arttırsa da cerrahi embolektomi için kontrendikasyon değildir.

III. Kateter İle Trombektomi

Kateter trombektominin amacı; ana pulmoner arterlerdeki tıkaçıcı trombüsün perkütanöz kateter aracılığıyla alınması ve böylelikle semptomların iyileştirilmesi ve sağ kalımın arttırılmasıdır.⁽¹⁰⁷⁾ Cerrahi embolektominin morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle gelişen teknolojinin de etkisiyle kateter trombektomi kullanımı giderek artmaktadır. Uygun medikal tedaviye rağmen hemodinamisi düzelmeyen PE olgularında; trombolitik tedaviye yanıt alınamadığında ya da kontrendike olması nedeniyle trombolitik tedavinin uygulanamadığı durumlarda endikedir. Trombolizisin kesin kontrendike olmadığı hastalarda; kateter aracılığıyla düşük dozda trombolitik uygulanabilir ve bu şekilde uygulanan düşük doz trombolizisin; standart doz sistemik trombolizis ile kıyaslanabilecek ölçüde erken sağ ventrikül iyileşmesi görülür.⁽¹⁰⁸⁾

10.d. Vena Kava Filtreleri

VTE tedavisi ve profilaksisinde antikoagulan tedavi öncelikli olsa da antikoagulan tedavinin mutlak kontrendike olduğu durumlarda, trombositopeni, major kanama gibi komplikasyonların meydana gelmesi halinde, antikoagulan tedaviye rağmen tekrarlayan emboli ataklarının varlığı durumlarında mekanik profilaksi sağlayan vena kava inferior filtreleri endikedir.⁽⁴⁾

Vena kava inferior filtreleri sıklıkla infrarenal bölgeye yerleştirilse de renal venöz trombüs saptanması halinde suprarenal de yerleştirilebilir. Vena kava superiora yerleştirilen filtrelerde perikardiyak tamponad riski vardır.⁽¹⁰⁹⁾ Vena kava filtrelerinin PE gelişimini ve akut fazda PE'ye bağlı ölüm oranlarını azaltabileceğini ancak uzun dönem mortalitesini değiştirmedeği saptanmıştır.⁽¹¹⁰⁾

Kalıcı venöz filtrelerle ilişkili komplikasyonlar sık görülse de nadiren ölümcüldür.

Geçici filtre uygulamalarında ise en az %10 orarında oluşan: filtre deformasyonu, yer değiştirmesi, kırılması, trombozu, filtre ayaklarının vena kava duvarına penetrasyonu gibi geç komplikasyonların azaltılması amacıyla filtrenin antikoagulan başlanabilecek en kısa sürede çıkarılması önerilir.⁽¹¹¹⁾

11. Prognostik Değerlendirme

PE tanısı alan hastaların erken mortalite, nüks ve ölümcül olmayan komplike klinik seyirlerini tahmin etmek ve yakın izlem gerektiren hastaları ayırt edebilmek amacıyla geliştirilmiş çeşitli klinik skorlama sistemleri kullanılmaktadır.⁽¹¹²⁾ Bunlar arasında en güncel olanı pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)'dir. PESI'nin daha az parametre içeren basitleştirilmiş hali olan sPESI ile etkinliği aynı bulunmuştur (Tablo 16).⁽¹¹³⁾

Tablo 16. PESI ve sPESI

Değişken	PESI	sPESI
Yaş	Yaş/yıl	1 (yaş >80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetmezliği öyküsü	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız ≥ 110 /dk	+20	1
Sistolik kan basıncı <100mmHg	+30	1
Solunum sayısı ≥ 30 /dk	+20	
Vücut ısı $< 36^{\circ}\text{C}$	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel oksijen saturasyonu <90	+20	1
Kronik kardiyopulmoner hastalık (herhangi birinin varlığında 1 puan alır)		
PESI	sPESI	
Düşük Risk	Yüksek Risk	
Sınıf I: ≤ 65	Sınıf III: 86-105	Düşük Risk: 0
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	Yüksek Risk: ≥ 1
	Sınıf V: ≥ 125	

PESI skorlamasına göre sınıf I ve II olan hastalar; otuz günlük mortaliteleri düşük olup ayaktan tedavi edilebilecek olan hasta grubunu belirlemede yüksek negatif prediktif değere sahiptir (%97).⁽⁴⁶⁾

Akut PE olgularında transtorasik EKO ile sağ ventrikül disfonksiyon bulgularının görülmesi ile erken mortalite ve kötü klinik seyir arasında ilişki vardır. Akut PE'si olup normotansif seyreden hastaların %27-56'sında sağ ventrikül disfonksiyon bulguları saptanmaktadır.⁽¹¹⁴⁾

Kardiyak troponin yüksekliği; miyokard hasarı ve kötü prognozla ilişkilidir.⁽¹¹⁵⁾ Yüksek duyarlılığı olan troponin-T normalliğinin; kötü prognoz belirlemede %98 negatif prediktif değeri mevcuttur.⁽⁶⁸⁾



E. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızı retrospektif, gözlemsel çalışma olarak planladık. Çalışmaya başlamadan önce Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan 23.11.2017 tarih 3613-GOA protokol numaralı 2017/27-41 karar numaralı onayı aldık.

01.01.2012 ile 31.12.2016 tarihleri arasında DEÜTFH AS’e başvuran 18 yaş üstü hastalar arasından PE öntanısıyla d-dimer düzey ölçümü ve TBTA çekimi yapılan hastaların listesine hastane bilgi işlem biriminden ulaştık. Bu hastaların dosya numaraları ile DEÜTFH’de kullanılmakta olan Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinde kayıtlı hasta dosyalarından; d-dimer düzeyleri, TBTA resmi raporları ve AS sonlanım bilgilerini elde ettik.

Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan hastaların 28 günlük mortalite bilgisine Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) üzerinden ulaştık. Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmayan hastaların 28 günlük mortalite bilgisine mükerrer hastane başvurusu varsa epikrizlerinden, yoksa HBYS’de kayıtlı telefon numaralarından ulaşarak elde ettik.

D-dimer değeri; numunenin pıhtılı olması, miktarının az olması gibi nedenlerle belirlenemeyenleri, d-dimer düzeyi 550 mg/L FEU’nun altında saptananları, 550 mg/L FEU’nun üstünde olmasına rağmen yaşa göre düzeltilmiş cut-off düzeyinin (yaş x 10 mg/L) altında saptananları, herhangi bir nedenle 28 günlük mortalite bilgisine ulaşılamayan hastaları ve 24 saat içinde AS’de herhangi bir tanı konmadan ölen hastaları çalışmadan çıkardık.

TBTA’lar çalışma nedeniyle ayrı bir Radyoloji Uzmanı değerlendirilmesine tabi tutulmadılar. Hastaları; TBTA resmi raporlarına bakarak PE saptananlar ve saptanmayanlar olmak üzere ayrıştırdık. TBTA’larında PE saptandığı raporlanan hastaları çalışma dışı bıraktık. TBTA’ında PE dışında hastanın semptomlarını açıklayabilecek diğer anormallikleri (pnömoni, plevral effüzyon, KKY bulguları gibi) de ayrıca not ettik. TBTA raporunda herhangi bir lezyon görülmeyen veya kronik olduğu düşünülen (akciğer ve görüntüye giren diğer dokularda noduler ve kistik değişiklikler, kardiyotorasik oran artışı, anevrizmatik olmayan aort dilatasyonu, kemik yapılarında dejeneratif bulgular, eski operasyona bağlı enstrümantasyonlar, septal kalınlaşmalar, kronik atelektazi, dekstrokalardi, akalazya) bulguları olan olguları TBTA’sı normal olan hastalar grubuna dahil ettik. TBTA’ları raporlanmamış olanlar ve hareket artefaktı, kontrast ektravazasyonu, faz uygunsuzluğu gibi teknik nedenlerle “PE ekarte edilemez” şeklinde raporlanmış olanları çalışma dışı bıraktık.

Tüm olguların; demografik özellik (yaş, cinsiyet), AS başvuru şikâyeti (göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, öksürük, senkop, sırt ağrısı, yan ağrısı, hemoptizi) ve kronik hastalıkları (hipertansiyon, diyabetes mellitus, KKY, koroner arter hastalığı (KAH), KOAH, kronik böbrek

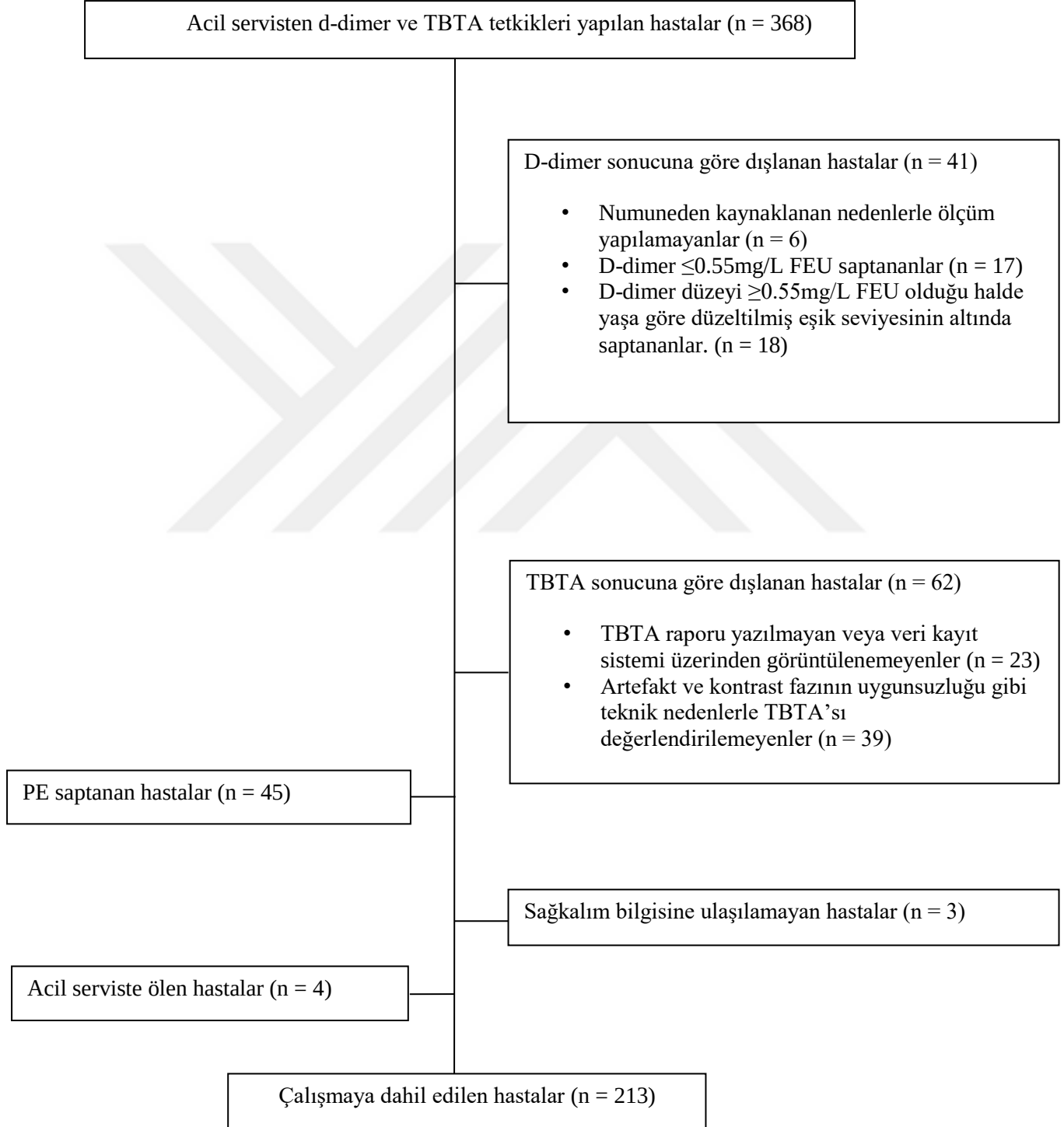
yetmezliği, geçirilmiş serebrovasküler olay) bilgileri AS başvuru esnasındaki ve öncesindeki epikrizlerinden elde ederek Ek 1’deki veri toplama formuna kaydettik.

Hastaların AS sonlanım bilgileri HBYS’de kayıtlı epikrizlerinden elde edildi. AS kaydının yapılmasından sonra 24 saat içinde taburcu edilmemiş olan hastalar hastaneye yatırılmış kabul edildi.

Elde edilen veriler olgu rapor formu ve SPSS 22.0 (IBM® Corporation, Armonk, New York, United States) programına kaydedildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile, varyans homojenliği Levene ile değerlendirildi. Cinsiyet, görüntüleme sonuçları, mortalite gibi kategorik verilerin karşılıştırılmasında Pearson Chi-Square testi ve Fisher Exact testi yapıldı. lmle belirlenen d-dimer gibi veriler: Ortalama $\pm$ standart sapma ve mean/medyan range olarak gösterildi, istatistiksel analizlerinde t testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama standart sapma uymayanlar ise ortanca ve eyreklikler arası dağılım ile gösterildi. Normal dağılıma uyan veriler Student-t testi, normal dağılıma uygun olmayan veriler Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Deđerkenler %95 güven düzeyinde incelendi $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. D-dimer ve mortalite ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olması sonucu d-dimer prognoz seviyesini belirleyebilmek için ROC analizi yapıldı, uygun özgüllük ve duyarlılık rneđi verildi.

F. BULGULAR

Çalışmamızda 368 hasta incelemeye alındı. Dışlama kriterlerine uyan 155 hasta çalışmadan dışlandıktan sonra 213 hasta çalışmaya alındı. Çalışma akış seması Şekil 3'te gösterildi.



Şekil 3. Çalışma akış şeması

Hastaların 109'u kadın (%51.2), 104'ü erkekti (%48.8). Yaş ortanca değeri 72.0 (IQR: 23; %95 GA 65.16-69.46). En genç hasta 20 yaşındayken en yaşlı hasta 101 yaşındaydı. Hastaların kronik hastalıkları Tablo 17'de, başvuru şikâyetleri Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hastaların kronik hastalıkları

Ek Hastalık	n (%)
Hipertansiyon	87 (40.8)
KOAH	44 (20.7)
Diyabetes Mellitus	41 (19.2)
KAH	36 (16.9)
KKY	32 (15)
Malignite	27 (12.7)
SVO	12 (5.6)

Tablo 18. Hastaların başvuru şikâyetleri

Şikâyet	n (%)	Ölüm yüzdeleri	Mortalite ile ilişki
Nefes Darlığı	125 (57.6)	%15.6	p < 0.01
Göğüs ağrısı	54 (24.9)	%5.6	p > 0.05
Çarpıntı	21 (9.7)	%10	p > 0.05
Hemoptizi	17 (7.8)	%0	p > 0.05
Senkop	12 (5.5)	%0	p > 0.05
Sırt Ağrısı	12 (5.5)	%0	p > 0.05
Öksürük	5 (2.3)	%0	p > 0.05
Yan ağrısı	3 (1.4)	%0	p > 0.05

Başvuru semptomları ile 28 günlük mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde; başvuru şikâyeti nefes darlığı olan hastaların, nefes darlığı olmayanlara göre daha yüksek oranda öldüğü ortaya konuldu (%15.6'ya karşı %3.3, p < 0.01), diğer şikâyetler ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

F.1. Hastaların TBTA Raporları ve 28 Günlük Sonlanımları (Birincil Sonlanım Noktası)

TBTA'larında anormal bulgu saptanan 166 (%77.9) hastanın; 79'unda (%37.1) pnömoni, 70'inde (%32.9) plevral effüzyon, 38'inde (%17.8) amfizem, 24'ünde (%11.3) enfekte bronşiektazi, 13'ünde (%6.1) malignite progresyonu, 16'sında (%7.4) nedeni belirtilmemiş

mozaik perfüzyon alanları, yedisinde (%3.24) buzlu cam alanları, birinde (%0.5) pnömotoraks, birinde (%0.5) ampiyem, birinde (%0.5) kaviter lezyon ile uyumlu bulgular saptandı. 7 (%3.3) hastada radyolojik olarak yeni tanı malignite lehine görünüm saptandı.

Yukarda sınıflandırılan patolojilerin dışında hastaların 9'unda (%4.2) perikardiyal effüzyon, 2'sinde (%0.9) aort anevrizması, 2'sinde (%0.9) mural trombüs, 2'sinde (%0.9) kolesistit, 1'inde (%0.5) konstrüktif perikardit, 1'inde (%0.5) perihepatik perisplenik serbest sıvı, 1'inde (%0.5) splenik arter anevrizması ve 1'inde (%0.5) betimlenmemiş ancak KKY lehine bulgular olarak isimlendirilmiş olmak üzere, ekstrapulmoner patolojilerin varlığını belirten görüntüleme bulguları saptandı.

47 (%22.1) hastanın TBTA raporu "normal TBTA" olarak gruplandırıldı. Bu hastaların 16 (%7.5) kadarında hiçbir anormal bulguya rastlanmazken 31'inde (%14.6) kronik olduğu düşünülen (sekel fibrotik değişiklikler, akciğer ve görüntüye giren diğer dokularda nodüler ve kistik değişiklikler, kardiyotorasik oran artışı, anevrizmatik olmayan aort dilatasyonu, kemik yapılarında dejeneratif bulgular, eski operasyonlara bağlı enstrümantasyonlar, septal kalınlaşmalar, atelektazi, akalazya, dektrokardi gibi) bulgulara rastlandı.

213 hastanın 22'si (%10.3) AS başvurusundan sonraki 28 gün içinde ölmüştü. 60 hastanın (%28.2) hastaneye yatırıldığı belirlendi. Hastaların TBTA bulguları, yatış-taburculuk kararlarına göre mortalite oranları Tablo 19'da gösterildi. Buna göre hastaneye yatırılan hastaların %20'sinin, taburcu edilen hastaların %6.5'inin 28 gün içinde öldüğü saptandı. ($p<0.01$) TBTA'larında anormal bulgu saptanan hastaların 28 günlük mortalite oranı %13.3 iken, TBTA'ları normal saptanan hastaların hiçbirisi 28 gün içinde ölmemişti. ($p<0.01$)

Tablo 19. Ölen ve yaşayan hastaların; yatış-taburculuk ve normal-anormal TBTA durumlarına göre dağılımları.

BT bulguları	Yatış - Taburculuk	Sağkalım	Sayı ve oranlar
PE Dışında Anormal BT bulgusu olanlar (n=166, %77.9)	Yatırılanlar (n=58, %35)	Ölenler	(n=12, %20.7)
		Yaşayanlar	(n=46, %79.3)
	AS'den taburcu edilenler (n=108, %65)	Ölenler	(n=10, %9.3)
		Yaşayanlar	(n=98, %90.7)
Normal BT bulgusu olanlar (n=47, %22.1)	Yatırılanlar (n=2, %4.3)	Ölenler	(n=0, %0)
		Yaşayanlar*	(n=2, %100)
	AS'den taburcu edilenler (n=45, %95.7)	Ölenler	(n=0, %0)
		Yaşayanlar	(n=45, %100)

* Bu hastalardan biri AS'deki tetkik ve tedavi süreci 24 saati geçen, diğeri de AKS nedeniyle kardiyoolojiye yatırılan ve sonrasında sağlıklı taburcu edilen hastalardır.

AS başvurusunda d-dimer düzeyi yüksek saptanan ve TBTA'sında hastanın kliniğini açıklayacak anormal bulgu saptanmayan hastalar, hastaneye yatırılıp yatırılmadığından bağımsız olarak 28 gün içerisinde ölmemiştir.

Hastaların TBTA'larındaki anormal bulgularına göre 28 günlük mortaliteleri Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Hastaların TBTA bulgularına göre 28 günlük mortaliteleri

TBTA Bulgusu	Mortalite (n, %)	Sağkalım (n, %)	p
Plevral Effüzyon	16, 22.9	54, 77.1	<0.01
Pnömoni	9, 11.4	70, 88.6	> 0.05
Amfizem	3, 7.9	35, 92.1	> 0.05
Malignite progresyonu	2, 15.4	11, 84.6	> 0.05
Mozaik perfüzyon	2, 12.5	14, 87.5	> 0.05
Enfekte Bronşiektazi	1, 4.2	23, 95.8	> 0.05
Perikardiyal Effüzyon	1, 11.1	8, 88.9	> 0.05
Buzlu cam alanları	1, 14.3	6, 85.7	> 0.05
Yeni tanı malignite	0, 0	7, 100	> 0.05
Diğer*	5, 38.5	8, 61.5	<0.01

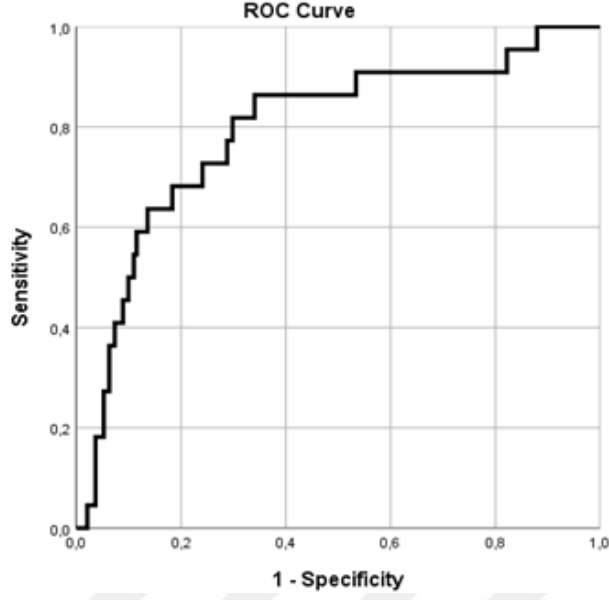
* TBTA'larında parankim dışı patolojiler olan bu gruptan ölen hastaların; birinde kolesistit, birinde perihepatik ve perisplenik serbest sıvı, birinde konstrüktif perikardit, birinde ampiyem, birinde splenik arter anevrizması mevcuttu. Hayatta kalanlardan ise biri aort anevrizması ve mural trombüsü, biri aort anevrizması, biri mural trombüsü, biri kolesistiti, biri kaviter lezyonu, biri pnömotoraksı, ikisi KKY lehine bulguları olan hastalardı.

F.2. D-dimer Seviyeleri ile Mortalite Arasındaki İlişki (İkincil Sonlanım Noktası)

D-dimer düzeylerinin 28 günlük mortalite açısından prognoz tahmininde kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla Receiver Operating Curve (ROC) analizi yapıldı (Şekil 4). Eğri altında kalan alan (AUC) 0.792 olarak hesaplandı (%95 GA 0.69-0.90). D-dimer sonucu 2.5 mg/L FEU değerinin altında olanların mortaliteleri %2.3 (n=3) iken, üstünde olanların mortalitesi %22.4 (n = 19)'tü. (p < 0.01) D-dimer düzeyinin 2.5 mg/L FEU ve üzerinde olmasının mortaliteyi öngördürmesinin sensitivitesi %86.4 (%95 GA: 0.64-0.96) spesifisitesi %65 (%95 GA: 0.58-0.72) bulundu.

28 gün içinde ölen 22 hastanın d-dimer düzey ortalaması 6.59 mg/L FEU iken, yaşayan 191 hastanın d-dimer düzey ortalaması 3.09 mg/L FEU olarak bulundu ve aralarında anlamlı fark vardı. (p<0.01)

TBTA'ları normal olan 47 hastanın d-dimer düzeyi ortalaması 1.97 mg/L FEU iken (%95 GA; 1.40-2.54), anormal olan 166 hastanın d-dimer düzeyi ortalaması 3.87 mg/L FEU (%95 GA; 2.92-4.82) bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark vardı.



Şekil 4. Mortalite ile d-dimer düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

G. TARTIŞMA

D-dimer trombus yükünü gösteren bir tetkiktir. PE şüphesiyle tetkik edilen hastalardan, D-dimer yüksekliği bulunan ancak TBTA'sında PE saptanmayan hastaların 28 günlük sağkalımlarını araştırdık. Literatürde bu amaca yönelik spesifik bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamız, D-dimer testi pozitif olup TBTA'sı normal olan 47 hastanın hiçbirisinin 28 gün içinde ölmediğini ortaya koydu.

Miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylardan sonra kardiyovasküler kaynaklı ölümlerin üçüncü en sık nedeni PE'dir.⁽²⁾ Semptomlarının silik seyredebilmesi; senkop, solunum sayısında artış, solunum zorluğu, nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı, öksürük gibi bir çok farklı şekilde kendisini gösterebilmesi ve farklı hastalıkları taklit edebilmesi nedeniyle tanı koyması zor bir hastalıktır.^(116,117,118) PE'ye en sık eşlik eden semptomlar nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi ve senkop/presenkoptur.⁽³³⁾ Bizim çalışmamızda da hastaların %57.6'sının AS başvuru şikayeti nefes darlığıydı. Nefes darlığı ile AS başvuran hastaların diğer şikayetlerle başvuranlara göre 28 günlük mortalitelerinin daha yüksek olduğunu gördük. (%15.6'ya karşı %3.3, $p < 0.01$) Yapılan farklı çalışmalarda dispne ile mortalite arasında ilişki olduğu zaten gösterilmiştir.⁽¹¹⁹⁻¹²⁶⁾ Gene R. Pesola ve ark. her birine en az 500 hastanın dahil edildiği, kohort ve longitudinal çalışma olarak planlanmış olan 10 çalışmayı inceledikleri sistematik derlemelerinde; nefes darlığı olan hastaların, olmayanlara göre 1.3-2.9 kat daha mortal seyrettiğini, zamanla mortalite oranlarının %5 ile %39 arasında değişkenlik gösterdiğini ve hastaların daha uzun süreli takip edildiği çalışmaların daha yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğunu saptamıştır.⁽¹¹⁹⁾

Tanı koymak ancak klinik şüphe duyulması halinde ya da rastlantısal olarak saptanması ile mümkündür. Bu nedenle hastaların ayırıcı tanısında PE olasılığı akılda tutulmalıdır.

PE'ye özgü ve kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi olmaması nedeniyle düşük olasılıklı klinik şüphe varlığında PE olmadığını ispatlamak amacıyla NPD'i yüksek olan d-dimer testi kullanılır. D-dimer; trombusün ana komponenti olan fibrinin endojen fibrinolitik sistem tarafından yıkılması ile açığa çıkan bir üründür. Bir koagülasyon aktivitesi belirtecidir.⁽⁴⁵⁾ PE tanısında kullanılabilecek en avantajlı laboratuvar parametresidir. Dunn ve ark.'ı tarafından yapılan bir çalışmada PTE düşünülen 1109 hastada d-dimer düzeyi ölçülmüş, 547 hastanın d-dimer sonucu eşik değerin altında saptanmış ve yapılan ileri çalışmalar ile bu hastaların sadece ikisine PE tanısı konulmuştur.⁽¹²⁷⁾ D-dimer'in sensitivitesi %96.4, NPD'i %99.6 olarak bulunmuştur. D-dimer düzeyi AKS, malignite, VTE gibi koagülasyon sisteminin aktive olduğu durumlarda düzeyi artış gösterir.^(5,22,26,36,128,129,130) D-dimer seviyelerinin trombus

yükü ile ilişkili oluşunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^(53,55) Yaş artışı ile d-dimer testinin spesifitesi düşmektedir. Bu nedenle d-dimer sonuçları yaşa göre düzeltilmiş d-dimer cut-off değeri (yaş x 10 mg/L) baz alınarak değerlendirilmesi önerilmektedir.⁽¹³¹⁾ Biz de çalışmamızda yaşa göre düzeltilmiş d-dimer değeri cut-off değerini kullandık. Bir metaanalizde yaşa göre düzeltilmiş d-dimer düzeyinin kullanılmasının %97'nin üzerinde sensitivitesini devam ettirirken spesifitesinde %34-46 oranında artış sağladığı gösterilmiştir.⁽¹³²⁾ D-dimer düzeyinin düşük olması, düşük klinik şüphe varlığında PE'yi dışlayabilmekte ancak koagulasyon aktivasyonu ile seyreden birçok farklı klinik durumda d-dimer pozitifliği olması nedeniyle yüksekliğinde PE tanısı koydurmamaktadır. Bu nedenle d-dimer düzeyinin pozitif gelmesi halinde PE varlığını araştırmak amacıyla görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekir. Farklı hastalık gruplarında d-dimer'in mortalite ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunların dışında; sağlıklı erişkinlerde d-dimer düzeyleri ile 5 yıllık mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran bir kohort çalışması da mevcuttur. Bu çalışmada (MOLI-SANI) bilinen kardiyovasküler hastalığı ve kanser tanısı olmayan sağlıklı bireylerin bazal d-dimer düzeyleri görülmüş ve beşinci yılın sonundaki mortalite durumları değerlendirilmiştir. 17,639 hasta çalışmaya alınmış. D-dimer ≤ 221 ng/ml olanların beş yıllık mortalite oranları %1.2 iken, d-dimer >221 ng/ml olanların mortalite oranları %2.8 bulunmuştur. Querol-Ribelles JM ve ark. yaptığı prospektif gözlemsel çalışmada toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda d-dimer düzeyleri ile mortalite ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada ölenlerin d-dimer düzey ortalaması 3,786 ng/mL iken hayatta kalanlarındaki 1,609 ng/mL bulunmuştur. ($p < 0.01$)⁽¹³³⁾

PE varlığını araştırmak üzere sıklıkla tercih edilen görüntüleme yöntemi TBTA'dır. TBTA'nın avantajları; hızlı olması, tek bir çekimle derin ven trombozunu da gösterebilmesi ve hastanın klinik durumunu açıklayacak alternatif pulmoner patolojileri gösterebilmesidir.⁽⁴⁾ Hastaya kontrast madde verilmesini gerektirmesi ve radyasyon maruziyetine neden olması ise dezavantajlarıdır. Proksimal dallardan distale doğru gidildikçe TBTA'nın PE saptamadaki PPD'i düşmektedir. Bir çalışmada bu oranlar lobar, segmenter ve subsegmenter dallarda sırasıyla %97, %68 ve %25 oranında saptanmıştır.⁽¹³⁴⁾ Yani TBTA distal dallardaki PE'leri atlama ihtimali daha yüksektir. Bu nedenle PE olasılığı olan hastalarda TBTA'da PE saptanmamış olsa dahi PE dışlanamamaktadır. Biz de PE ön tanısı ile d-dimer testi gönderilen hastalar içinden d-dimer yüzeyi yüksek olan ancak TBTA'sında PE saptanmayan hasta grubunun 28 günlük mortalitesini araştırmayı hedefledik. Çalışmamızda TBTA'larında anormal bulgu saptanan 166 hastanın 28 günlük mortalite oranı %13.3 iken, çalışmamızın en değerli sonucu olarak; d-dimer düzeyleri yüksek olduğu halde TBTA'ları normal saptanan

hastaların hiçbirinin 28 gün içinde ölmediği görüldü. TBTA'ları normal saptanan 47 hastanın d-dimer düzey ortalaması 1.97 mg/L FEU idi ve bu değerler anormal BT bulgusu olan hastalara göre daha düşük idi. Bu d-dimer yüksekliklerinin laboratuvar hatası olabileceği ya da daha düşük trombüs yükü ile ilişkili olabileceği de gözönünde bulundurulmalıdır. Çalışmamıza göre Normal TBTA bulgusu olan ve d-dimer düzeyi 2.5 altında olan hastaların AS'den güvenle taburcu edilebileceği sonucu çıkartılabilir.

Hastaneye yatırılan hastaların %20'sinin, taburcu edilen hastaların %6.5'inin 28 gün içinde öldüğü saptandı. ($p<0.01$) Bu durumun zaten klinik olarak daha kötü olan hastaların hastaneye yatırılma oranının daha yüksek olması ve dolayısıyla mortalite risklerinin daha yüksek olmasını destekler.

Yüksek d-dimer düzeylerinin birçok farklı hastalık grubunda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar^(9,133-143) ve metaanalizler mevcuttur.^(144,145) D-dimer testinin prognostik değerini inceleyen bir çok çalışma olmasına rağmen kötü prognozla ilişkili kesin bir eşik değeri tanımlanamamıştır. Yapılan bir çalışmada 5.500 ng/mL'nin kötü prognoz için eşik değeri olabileceği söylenmiştir.⁽⁴⁶⁾ Çalışma grubumuzda d-dimer düzeylerinin 28 günlük mortalite açısından prognoz tahmininde kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla yaptığımız ROC analizinde (Şekil 4) AUC'yi 0.792 olarak hesapladık. D-dimer sonucu 2.5 mg/L FEU değerinin altında olanların mortaliteleri %2.3 iken, üstünde olanların mortalitesini %22.4 bulduk. D-dimer düzeyinin 2.50 mg/L FEU ve üzerinde olmasının mortaliteyi öngördürmesinin sensitivitesini %86.4 spesifisitesini %65 bulduk.

H. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın retrospektif planlanmış olması nedeniyle hastaların vital bulguları, Wells skorları gibi klinik verileri eksik ve yanlış olma ihtimaline karşın değerlendirmeye alınmamıştır. Yabancı uyruklu olduğu için ÖBS üzerinden mortalite bilgisi elde edilemeyen hastalardan iletişim bilgileri güncel olmayanlar sağkalım bilgilerine ulaşılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. ÖBS üzerinden mortalite bilgisi elde edilen hastaların ise ölüm nedenleri bilinmemektedir.

AS'den taburcu edilen hastaların; taburculukları sonrasındaki 28 gün içinde tekrar hastane başvurusu olup olmadığı, bu süreçte herhangi bir başka tanı alıp almadıkları, hastaneye yatırılıp yatırılmadığı, ölenlerin ölüm nedenleri araştırılmamıştır. Bu çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır.

I. SONUÇ

AS'de PE ön tanısıyla araştırılan hasta grubunda d-dimer testi pozitif olmasına rağmen TBTA'sı normal olan veya kronik değişiklikler bulunan hastalar güvenle taburcu edilebilir. AS'de PE öntanısı araştırılan ve anormal TBTA bulgusu olan hastaların d-dimer düzeyleri ile mortalite oranları korele olarak artmaktadır.



J. KAYNAKLAR

1. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Part I: Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003;108:2726–2729. doi: 10.1161/01. CIR. 0000097829.89204.0C.
2. Pulido T, Aranda A, Zevallos MA, Bautista E, Martínez-Guerra ML, Santos LE, et al. Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart disease: An autopsy study. *Chest* 2006;129:1282-7.
3. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmueller F, Costello P, Goldhaber SZ, Schoepf UJ. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: A systematic review. *JAMA*. 2005;293:2012–2017. doi: 10.1001/jama.293.16.2012.
4. Arseven O, Sevinç C, Alatağ F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10(Ek 11): 1-47.
5. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med*. 2003; 24: 13-28.
6. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Willemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*. 2009;101:886–892.
7. Wells, P. S., Anderson, D. R., Rodger, M., Stiell, I., Dreyer, J. F. 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.
8. Marcucci R, Gori AM, Giannotti F, Baldi M, Verdiani V, Del Pace S, et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J Thromb Haemost*. 2006;4(5):1017–22.
9. Morange PE, Bickel C, Nicaud V, Schnabel R, Rupprecht HJ, Peetz D, et al. AtheroGene Investigators. Haemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary

artery disease: the AtheroGene study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(12):2793–9.

10. A. Di Castelnuovo, A. de Curtis, S. Costanzo, et al. Association of D-dimer levels with all-cause mortality in a healthy adult population: findings from the MOLI-SANI study. *Haematologica* 2013; 98:1476-1480

11. Iliçin S, Biberoglu K, Suleymanlar G, Ünal S. *Đç Hastalıkları.* Günes kitabevi, Đstanbul 2003; 2:815-22.

12. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DH, et al. Factors associated with an antemortem diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 1982; 73: 822-826.

13. Anderson FA, Wheeler HB. Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995; 16: 235-251.

14. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Task Force Report . Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J.* 2000; 21:1301-1336.

15. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study. *Arch Inter Med* 1998; 158: 585-593.

16. Keller K, Beule J, Coldewey M, Dippold W, Balzer JO. Impact of advanced age on the severity of normotensive pulmonary embolism. *Heart and vessels.* 2015;30 (5):647-56.

17. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, McKusick KA, et al. Prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992; 268: 1689-1696.

18. Siddique RM, Siddique MT, Connors AF Jr, Rimm AA. Thirty-day casefatality rates for pulmonary embolism in the elderly. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2343- 2347.

19. Tzoran I, Saharov G, Brenner B, Delsart D, Román P, Visoná A, et al. Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2012;10 (4):564-71.

20. Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of Patients at Low Risk for Recurrent Venous Thromboembolism by Measuring Thrombin Generation. *JAMA* 2006; 296: 397-402.

21. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Suspected Acute Pulmonary Embolism. *Thorax* 2003, 58, 470-483.
22. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The Natural Course of Hemodynamically Stable Pulmonary Embolism. *Chest* 2007;131:517-23.
23. Konstantinides, S. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2804-13. doi: 10.1056/NEJMcp0804570.
24. Kadir S. Pulmonary Arterial and Venous anatomy. In: Kadir S eds. *Atlas of Normal and Variant Anjiographic Anatomy*. Philadelphia: W.B Saunders company, 1991: 227-230.
25. Heit, J.A., O'Fallon, W.M., Petterson, T.M., Lohse, C.M., Silverstein, M.D., et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002, 162(11),1245-8.
26. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-9.
27. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2008; 29:2276-315.
28. A Van Hylckama Vlieg, A., Helmerhorst, F.M., Vandenbroucke, J.P., Doggen, C.J., Rosendaal, F.R. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
29. Chee YL, Watson HG. Air travel and thrombosis. *British J Haematol* 2005; 130: 671-80.
30. Victor F. Tapson. Presentation and Diagnosis Venous Thromboembolic Disease. In: James D, Karunsky J (eds): *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 8th edition, Durham, North Carolina, 2004: 731-745.
31. Greaves SM, Hart EM, et al. Pulmonary thromboembolism: Spectrum of findings on CT. *AJR* 1995; 165:1359–1363.
32. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108(4):978-81.

33. 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.
34. 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.
35. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *Jama*. 1977;238 (23):2509-11.
36. Carson JL, Kelley MA, Duff A et al. The clinical Course of Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-1245.
37. Miniati M, Pistolei P, Marini C et al. Value of Perfusion Lung Scan in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: Results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISAPED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387-1393.
38. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.
39. Page P. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama* 2006;295(2):172-9.
40. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule out criteria. *J Thromb Haemost* 2008;6:772.
41. Ozkan R. Tanıda Konvansiyonel Radyoloji, Tomografi, Manyetik Rezonans. Metintas M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskisehir, ASD Toraks Yayınları,2001:110-119.
42. Geibel, A., Zehender, M., Kasper, W., Olschewski, M., Klima, C., Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005. 25 (5), 843-8.

43. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict inhospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 115: 203-8.
44. Kario K, Matsuo T et al. which factors affect D-dimer levels in the elderly. *Thrombosis R.* 1991;62:501-508
45. Hager K, Platt D. Fibrin degradation product concentrations (D-dimer's) in the course of ageing gerontology 1995;41:159-165
46. Aujesky, D., Roy, P.M., Guy, M., Cornuz, J., Sanchez, O., Perrier, A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006, 96 (4), 478-82.
47. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Ann Emerg Med* 2002;40:133-44.
48. Kleine J, Johns K, Colucciella S, Israel E. New diagnostic tests for pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine* 2000; 30; 168-77.
49. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1006-11.
50. Sohne M, Kruip MJ, Nijkeuter M, et al. Accuracy of clinical decision rule, Ddimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1042-6.
51. Douma RA, Le Gal G, Sohne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;340:1475.
52. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014.*
<https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu283>
53. Lip GYH, Lowe GDO. Fibrin – D-dimer; a useful clinical marker of thrombogenesis. *Clin*

Sci 1995;89:205-14

54. The DVTENOX Study Group. Markers of haemostatic system activation in acute deep venous thrombosis evolution during the first days of heparin treatment . *Thromb Haemost.* 1993;70:909-914

55. Hayashi I. Laboratory diagnosis of left atrial thrombosis in patients with mitral stenosis *Fukuoka Igaka Zasshi* 1991; 82:550-61

56. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355:1780-1789.

57. Fraser DG, Moody AR, Martel A, Morgan P. Determinants of D-dimer level in patients presenting with deep venous thrombosis: assessment using magnetic resonance thrombus imaging . In: Abstracts from the European Haematology Association 5th Congress; June 27,2000; Birmingham, Ala. Abstract 513

58. Li-Saw-Hee FL, Blann AD et al. Effects of fixed low-dose warfarin , aspirin –warfarin combination therapy , and dose – adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000;31:828-33

59. Mastroberto P, Chello M, Perticone F. Elevated circulating levels of von Willebrand factor and D-dimer in patients with heart failure and mechanical prosthesis. *Scand J Thorac Surg* 1996;30:77-81

60. Koch HJ, Horn M, Bogdahn U, Ickenstein GW. The relationship between plasma D-dimer concentrations and acute ischemic stroke subtypes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2005;14 (2):75-9.

61. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. d-Dimer Predicts Early Clinical Progression in Ischemic Stroke Confirmation Using Routine Clinical Assays. *Stroke.* 2006;37 (4):1113-5.

62. Kotani Y, Toyofuku M, Tamura T, Shimada K, Matsuura Y, Tawa H, et al. Validation of the diagnostic utility of D-dimer measurement in patients with acute aortic syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6(3):223-231. doi: 10.1177/2048872616652261.

63. 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.

64. Ieko M, Naito S, Yoshida M, Kanazawa K, Mizukami K, Sato H, et al. Plasma soluble fibrin monomer complex as a marker of coronary thrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2009;219 (1):25-31.

65. Figueras J, Monasterio Y, Lidón RM, Nieto E, Soler-Soler J. Thrombin formation and fibrinolytic activity in patients with acute myocardial infarction or unstable angina: in-hospital course and relationship with recurrent angina at rest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36 (7):2036-43.

66. Oldgren J, Linder R, Grip L, Siegbahn A, Wallentin L. Coagulation activity and clinical outcome in unstable coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001;21 (6):1059-64.

67. Mjelva ØR, Pönitz V, Brügger-Andersen T, Grundt H, Staines H, Nilsen DW. Long-term prognostic utility of pentraxin 3 and D-dimer as compared to high-sensitivity C-reactive protein and B-type natriuretic peptide in suspected acute coronary syndrome. *European journal of preventive cardiology*. 2015;2047487315619733.

68. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive Value of the High-Sensitivity Troponin T Assay and the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in Hemodynamically Stable Patients With Acute Pulmonary Embolism A Prospective Validation Study. *Circulation*. 2011;124 (24):2716-24.

69. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2015;44 (4):327-34.

70. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331(7511):259.

71. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *European Respiratory Journal*. 1999;13 (3):616-21.

72. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*. 2003;21 (3):180-3.
73. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008;133:358-62
74. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. 2002;90 (5):507-11.
75. Stefano G, Iacopo O, Flippo P, et al. Short Term Clinical Outcome of Patients with Acute Pulmonary Embolism, Normal Blood Pressure, and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22.
76. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475-89.
77. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Hull RD, Pineo GF (eds). *Disorders of thrombosis*. Philadelphia: Saunders 1996:239-57.
78. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243-5.
79. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*. 1998;129 (12):1044-9.
80. Lorut C, Ghossains M, Horellou MH, Achkar A, Fretault J, Laaban JP. A noninvasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care* 2000; 162: 1413-8.
81. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine* 2006;354(22):2317-27.
82. van Es J, Douma RA, Schreuder SM, Middeldorp S, Kamphuisen PW, Gerdes VE, et al.

Clinical impact of findings supporting an alternative diagnosis on CT pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *CHEST* 2013;144 (6):1893-9.

83. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67 (8):976-90.

84. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *New England Journal of Medicine*. 2007;357 (22):2277-84.

85. Alderson PO, Martin EC. Pulmonary embolism: Diagnosis with multiple imaging modalities. *Radiology* 1987;164: 297-312.

86. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263 (20): 2753-9.

87. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/q scanning using spect and spect/ct. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013;54 (9):1588-96.

88. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;36 (3):505-21.

89. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Vreim CE, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468.

90. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121(3):877-905.

91. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;35(8):1948–54.

92. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein

thrombosis. N Engl J Med 1992;327(21):1485–89.

93. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. A. Ann Pharmacother 2010;44(6):994–1002.

94. van Dongen CJ, Van den Belt A, Prins MH, Lensing A. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD001100... Bu eski, bunun 2017 yılı olanı da var... Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. Send to Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 9;2:CD001100. doi: 10.1002/14651858.CD001100.pub4.

95. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. N Engl J Med. 2007;356 (25):2653-5.

96. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. CHEST Journal. 2012;141 (2_suppl):e24S-e43S

97. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC WorkingGroup on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in . heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC WorkingGroup on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. ThrombHaemost 2013;110(6):1087–1107.

98. Reiffel JA, Weitz JI, Reilly P, Kaminskas E, Sarich T, Sager P, et al. NOAC monitoring, reversal agents, and post-approval safety and effectiveness evaluation: A cardiac safety research consortium think tank. American Heart Journal. 2016;177:74-86.

99. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2013;369 (15):1406-15.

- 100.** Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;369 (9):799-808.
- 101.** Hulle T, Kooiman J, Exter P, Dekkers O, Klok F, Huisman M. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12 (3):320-8.
- 102.** Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *Journal of internal medicine* 2014;275(1):1-11.
- 103.** Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clinics in chest medicine* 2003;24(1):73-91.
- 104.** Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *American heart journal*. 1997;134 (1):69-72.
- 105.** Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *The American journal of cardiology*. 2013;111 (2):273-7.
- 106.** Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legallery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129(4):1043–50.
- 107.** Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2011;124 (19):2139-44.
- 108.** Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *European heart journal*. 2014;35 (12):758-64.
- 109.** Kucher N. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *New England Journal of Medicine*. 2011;364 (9):861-9.
- 110.** Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H, Laporte S, et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism

and a significant bleeding risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63 (16):1675-83.

111. Zhu X, Tam MD, Bartholomew J, Newman JS, Sands MJ, Wang W. Retrievability and device-related complications of the G2 filter: a retrospective study of 139 filter retrievals. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2011;22 (6):806-12.

112. Bertolotti L, Le Gal G, Aujesky D, Sanchez O, Roy P-M, Verschuren F, et al. Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients with pulmonary embolism. *Thrombosis research* 2013;132(1):32-6.

113. Righini M, Roy PM, 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* 2011;9(10):2115-7.

114. Tapson VF, editor *Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism*. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2013: Thieme Medical Publishers

115. Post F, Mertens D, Sinning C, Peetz D, Münzel T. Decision for aggressive therapy in acute pulmonary embolism: implication of elevated troponin T. *Clinical research in cardiology* 2009;98(6):401-8.

116. Agnelli G, Gitt AK, Bauersachs R, Fronk E-M, Laeis P, Mismetti P, et al. The management of acute venous thromboembolism in clinical practice—study rationale and protocol of the European Prefer in VTE Registry. *Thrombosis journal*. 2015;13 (1):1.

117. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28 (3):370-2.

118. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost*. 2007;98 (4):756-64.

119. Pesola GR, Ahsan H. Dyspnea as an independent predictor of mortality. *Clin Resp J* 2016; in press.

120. Olofson J, Skoogh BE, Svardsudd K. Mortality related to smoking habits, respiratory symptoms and lung function. *Eur J Respir Dis* 1987;71:69–76.

- 121.** Vestbo J, Knudsen KM, Rasmussen FV. Should we continue using questionnaires on breathlessness in epidemiologic surveys? *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1114–18. doi:10.1164/ajrccm/137.5.1114
- 122.** Sorlie PD, Kannel WB, O'Connor G. Mortality associated with respiratory function and symptoms in advanced age. The Framingham Study. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:379–84.
- 123.** Knuiman MW, James AI, Divitini ML, et al. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton health study. *Ann Epidemiol* 1999;9:297–306. doi:10.1016/S1047-2797(98)00066-0
- 124.** Stavem R, Sandvik L, Erikssen J. Breathlessness, phlegm, and mortality: 26 years of follow-up in healthy middle-aged Norwegian men. *J Intern Med* 2006;260:332–42. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01693.x
- 125.** Figarska SM, Boezen HM, Vonk JM. Dyspnea severity, changes in dyspnea status and mortality in the general population: the Vlagtwedde/Vlaardingen study. *Eur J Epidemiol* 2012;27:867–76. doi:10.1007/s10654-012-9736-0
- 126.** Waller K, Kaprio J, Kujala UM. Dyspnea and all-cause mortality: 28-yr follow-up study among adult twins. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:1538–45. doi:10.1249/MSS.0000000000000255
- 127.** Dunn KL, Wolf JP, Dorfmann DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-Dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J A Coll Cardiol* 2002; 40: 1475-1478.
- 128.** Richman PB, Courtney DM, Friese J, Matthews J, Field A, Petri R, et al. Prevalence and significance of nonthromboembolic findings on chest computed tomography angiography performed to rule out pulmonary embolism: a multicenter study of 1,025 emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2004;1: 642-647. 85
- 129.** Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1415-1420.
- 130.** H.Shokooi et al. The correlation between elevated cardiac troponin I and pulmonary artery

obstruction index in ED patients with pulmonary embolism. ACEP NEWS 2007; 26: 10.

131. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, De Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *European Respiratory Journal* 1999;13(6):1365-70.

132. Schouten HJ, Geersing G, Koek H, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2013;346:f2492.

133. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Querol-Borrás JM, Climent JL, Gomez E et al (2004) Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 126(4):1087–1092

134. Stein, P., Sostman, H.D., Bounameaux, H., Buller, H.R., Chenevert, T.L., Dalen, J.E. ve diğeri. Challenges in the Diagnosis Acute Pulmonary Embolism. *Am J. Med.* 2008, 121, 565-571.

135. Shilon Y, Shitrit AB, Rudensky B, Yinnon AM, Margalit M, Sulkes J et al (2003) A rapid quantitative d-dimer assay at admission correlates with the severity of community acquired pneumonia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14(8):745–748

136. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gomez CI et al (2012) d-Dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med* 30(9):1991–1999

137. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, Desantis YH, Homering M, Buller HR et al (2014) D-Dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial. *J Thromb Haemost* 12(4):479-487

138. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J et al (2009) d-Dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 27(25):4124–4129

139. Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, McManus A, Randall K, Rose P (2010) Elevated d-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of

venous thromboembolism. *J Clin Pathol* 63(9):818–822

- 140.** Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O et al (2012) High d-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica* 97(8):1158–1164
- 141.** Zorlu A, Yilmaz MB, Yucel H, Bektasoglu G, Refiker Ege M, Tandogan I (2012) Increased d-dimer levels predict cardiovascular mortality in patients with systolic heart failure. *J Thromb Thrombolysis* 33(4):322–328
- 142.** Wen D, Du X, Dong JZ, Zhou XL, Ma CS (2013) Value of d-dimer and C reactive protein in predicting inhospital death in acute aortic dissection. *Heart (British Cardiac Society)*. 99(16):1192–1197
- 143.** Ohlmann P, Faure A, Morel O, Petit H, Kabbaj H, Meyer N et al (2006) Diagnostic and prognostic value of circulating d-dimers in patients with acute aortic dissection. *Crit Care Med* 34(5):1358–1364
- 144.** Ma X, Li Y, Zhang J, Huang J, Liu L (2013) Prognostic role of D-dimer in patients with lung cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 35:2103–2109
- 145.** Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G (2012) D-Dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 33(1):48–57

EK 1

Dr. Feride Fulya COŞKUN Tez Veri Kayıt Formu	
Barkod	Form no:
Hastanın Komorbidleri:	Acil Servis'e başvuru nedeni:
D-dimer düzeyi:	Toraks BT Anjiografi sonucu:
Aldığı tanı:	Acil servis sonlanımı:
Taburculuk sonrası 7. Gün sonlanımı: Varsa bu sürede yeni tanı konan hastalık:	Taburculuk sonrası 30. Gün sonlanımı : Varsa bu sürede yeni tanı konan hastalık:
Dışlama Kriterleri:	
☐ Yüksek olmayan d-dimer düzeyi	
☐ Artefakt nedeniyle optimal değerlendirilemeyen toraks Bt anjiografi	
☐ Hastanın hospitalize olması	
☐ Hastanın exitus olması	
☐ Hastanın alternatif tanı alması (diseksiyon, anevrizma rüptürü, svo...)	
☐ Hastanın 7. Gün ve 30. Gün sonlanım bilgisine ulaşamaması	