



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

PULMONER EMBOLİ İLE D-DİMER DÜZEYİNİN KORELASYONU VE YAŞA GÖRE EŞİK DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nafis VURAL

Antalya, 2021



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

PULMONER EMBOLİ İLE D-DİMER DÜZEYİNİN KORELASYONU VE YAŞA GÖRE EŞİK DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nafis VURAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yıldırım ÇETE

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği olan, bir nevi ailem gibi gördüğüm başta Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım Prof. Dr. Yıldırım ÇETE'ye,

Türkiye'de Acil Tıp eğitimi konusunda bir marka olmasının asıl nedenleri olan Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Oktay ERAY, Prof. Dr. Cem OKTAY, Prof. Dr. Seçgin SÖYÜNCÜ, Prof. Dr. Ahmet Fırat BEKTAŞ, Prof. Dr. Mutlu KARTAL, Prof. Dr. Erkan GÖKSU, Prof. Dr. Özlem YİĞİT'e,

Bana ultrason kullanımını öğreten, sevdiren, temel hasta değerlendirmemin bir enstrümanı haline getirmemi sağlayan Prof. Dr. Aslıhan YÜRÜKTÜMEN ÜNAL'a,

Bana tez konusu bulmamda ve tez çalışmalarımda yardımcı olan Uzm. Dr. Musa KÜÇÜKKAPTAN'a ve bana uzmanlık eğitimim sırasında yol gösteren ve mesleki deneyimlerini paylaşan başta Uzm. Dr. Hanife YENİGÜN, Uzm. Dr. Ayşenur DAŞDİBİ, Uzm. Dr. Recep YILDIRIM, Uzm. Dr. Ali AVCI ve Uzm. Dr. Caner İŞKORUR olmak üzere değerli kıdemlilerime,

Bana tüm hayatım boyunca destek ve moral veren anneme, babama, kardeşlerime ve biricik karım Dr. Emine VURAL'a

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve Sınıflama	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Patofizyoloji	4
2.4. Anatomi	6
2.4.1. Pulmoner Vasküler Anatomi	6
2.4.2. Bacak Venleri Anatomisi	7
2.5. Risk Faktörleri	8
2.6. Klinik Semptom ve Bulgular	10
2.7. Klinik Olasılık Değerlendirilmesi	11
2.8. Pulmoner Tromboembolide Tanısal Testler	15
2.8.1. Akciğer Grafisi	15
2.8.2. Elektrokardiyogram (EKG)	16
2.8.3. Arter Kan Gazı (AKG)	17
2.8.4. D-dimer	17
2.8.5. Kardiyak Troponinler	22
2.8.6. Natriüretik Peptitler	23
2.8.7. Ekokardiyografi	23
2.8.8. Kompresyon Ultrasonografi (KUS)	25
2.8.9. Pulmoner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (PBTA)	26
2.8.10. Akciğer Sintigrafisi	27
2.8.11. Pulmoner Anjiyografi	30
2.8.12. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)	31

2.9. Pulmoner Embolide Tanı Stratejileri	31
2.9.1. Hemodinamik Unsatabilitenin Eşlik Ettiği PTE Şüphesi	31
2.9.2. Hemodinamik Unsatabilitenin Eşlik Etmediği PTE Şüphesi	32
2.10. Pulmoner Emboli Şiddet Skorlaması	33
2.11. Prognostik Değerlendirme ve Risk Sınıflaması	34
2.12. Tedavi Yaklaşımı	37
2.12.1. Genel Destek Tedavisi	37
2.12.2. Antikoagülan Tedavi	38
2.12.2.1. Parenteral antikoagülasyon	38
2.12.2.2. Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar (YOAK)	39
2.12.2.3. Vitamin K antagonistleri	40
2.12.3. Reperfüzyon Tedavisi	41
2.12.3.1. Sistemik trombolitik	41
2.12.3.2. Perkütan katater ile tedavi	43
2.12.3.3. Cerrahi embolektomi	43
2.12.4. İnferior Vena Cava Filtreleri	44
2.13. Pulmoner Embolide Tedavi Stratejileri	44
2.13.1. Yüksek Riskli Pulmoner Embolide Acil Tedavi	44
2.13.2. Orta Riskli Pulmoner Embolide Tedavi	45
2.13.3. Düşük Riskli Pulmoner Embolide Erken Taburculuk ve Evde Tedavi	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	48
3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	48
3.3. Verilerin Toplanması	48
3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	49
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	60
6. LİMİTLER	69
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	70

8. ÖZET	73
9. ABSTRACT	75
10. KAYNAKLAR	77



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AHA	Amerikan Kardiyoloji Derneği
A-V	Arteriovenöz
BNP	B-tipi Natriüretik Peptit
BTPA	Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
CI	Güven Aralığı
CO	Kardiyak Output
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	Derin Ven Trombozu
ECMO	Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu
ELFA	Enzime Bağlı İmmünfloresan Assay
ELISA	Enzime Bağlı İmmünsorbent Assay
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
INR	Uluslararası Normalize Oran
İBH	İnflamatuar Barsak Hastalığı
KUS	Kompresyon Ultrasonografi
LV	Sol Ventrikül
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
NTproBNP	N-terminal pro BNP
OKS	Oral Kontraseptif
OR	Odds Ratio
PAP	Pulmoner Arter Basıncı
PE	Pulmoner Embolizm

PERC	Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri
PESI	Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
PIOPED	Pulmoner Emboli Tanısının Prospektif İncelenmesi
PISA-PED	Akut Pulmoner Emboli Tanısının Prospektif İncelenmesi
PTE	Pulmoner Tromboembolizm
PVR	Pulmoner Vasküler Rezistans
RV	Sağ Ventrikül
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
sPESI	Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
TAPSE	Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Ekskürsyonu
TK	Triküspit Kapak
TTE	Transtorastik Ekokardiyografi
TY	Triküspit Yetmezlik
UFH	Fraksiyone Olmayan Heparin
V/P	Ventilasyon Perfüzyon
VCI	Vena Cava İndeksi
VKA	Vitamin K Antagonisti
VTE	Venöz Tromboembolizm
YOAK	Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Pulmoner embolide D-shape LV ve düzleşmiş interventriküler septum	5
2.2.	Akut pulmoner embolide hemodinamik kollaps ve ölüme götüren temel faktörler	6
2.3.	YEARS tanı algoritması	14
2.4.	D-dimer oluşumu	18
2.5.	Hemodinamik unstabiliteli PTE şüpheli hastada tanı algoritmi	32
2.6.	Hemodinamik unstabilitesi olmayan PTE şüpheli hastada tanı algoritması	33
2.7.	Akut pulmoner embolide risk ayarlı tedavi algoritması	45
4.1.	Hastaların cinsiyete göre dağılımı	50
4.2.	Pulmoner BT anjiyografi çekilen hastalarda PE sayıları	51
4.3.	Troponin değerinin mortaliteyi öngörmedeki ROC analizi	54
4.4.	Troponin değerinin pulmoner emboliyi öngörmedeki ROC analizi	55
4.5.	-dimer sonuç değerinin pulmoner emboliyi öngörmedeki ROC analizi	57
4.6.	Yaşa bağlı D-dimer değerlerinin pulmoner emboliyi öngörmedeki ROC analizi	58
4.7.	Pulmoner embolinin varlığı ve yerine göre D-dimer değerleri	59

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri	9
2.2. PTE’de görülen semptom ve bulgular	11
2.3. Wells (Kanada) PTE klinik olasılık skorlaması	12
2.4. Revize Geneva (Cenevre) PTE klinik olasılık skorlaması	13
2.5. Pulmoner emboli dışlama kriterleri (PERC)	15
2.6. PTE’de görülen akciğer grafisi bulguları	16
2.7. PTE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları	16
2.8. Plazma D-dimer düzeyinin yükseldiği durumlar	18
2.9. D-dimer yanlış negatifliği yapan durumlar	19
2.10. D-dimer testlerinin VTE için performansları	20
2.11. Transtorasik ekokardiyografide PTE bulguları	25
2.12. Pulmoner BTA’nun güçlü-zayıf yanları ve radyasyon maruziyeti	27
2.13. Revize edilmiş PIOPED II kriterlerine göre V/Q sintigrafi sınıflandırması	28
2.14. Planar V/Q sintigrafisi ve SPECT’in güçlü-zayıf yanları ve radyasyon maruziyeti	30
2.15. PESI (Pulmoner Emboli şiddet indeksi) ve basitleştirilmiş PESI (sPESI)	34
2.16. Hemodinamik instabilite tanımı (akut yüksek riskli PTE)	35
2.17. Pulmoner emboli şiddeti ve erken (hastanede veya 30 gün içinde) ölüm riskinin sınıflandırılması	36
2.18. DMAH ve fondoparinuks dozları	38

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.19. Ayarlanmış fraksiyone olmayan heparin dozu	39
2.20. Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar (YOAK)	40
2.21. Trombolitik rejim ve dozları	41
2.22. Trombolitik mutlak ve göreceli kontrendikasyonları	42
2.23. Hestia dışlama kriterleri	47
4.1. Hastalara ait yaş ortalaması	50
4.2. PE olan ve olmayan hastaların D-dimer ortalaması	52
4.3. EKG 1 kategorisi hasta sayıları ve oranları	53
4.4. EKG 2 kategorisi hasta sayıları ve oranları	53
4.5. EKG 1 ve moratlite arasındaki ki-kare analizi	53
4.6. EKG 2 ve mortalite arasındaki ki-kare analizi	53
4.7. Troponin ve mortalite ROC analizinde troponin cut-off değeri	55
4.8. Troponin değerinin pulmoner emboliyi öngörmek için yapılan ROC analizinde cut-off değeri	56
4.9. D-dimer ve mortalite ROC analizinde D-dimer cut-off değeri	56
4.10. D-dimer ve pulmoner emboliyi öngörmedeki ROC analizinde D-dimer cut-off değeri	57
4.11. D-dimer ve pulmoner emboliyi öngörmedeki ROC analizinde yaşa bağlı D-dimer cut-off değeri	57
4.12. Hastaların pulmoner emboli varlığı ve lokalizasyonuna göre dağılımı	59

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Acil servise göğüs ağrısı, dispne, takipne, senkop şikâyetleri ile başvuran hastalarda, pulmoner emboli, hayatı tehdit eden ve erken dönemde tanı konmaz ve tedavi başlanmaz ise ölüm oranlarının arttığı nedenlerden birisidir. Hem atipik başvuru şikâyetlerinin çokluğu hem de acil servis gibi yoğun hasta başvurusu olan klinik ortamlarda pulmoner emboli tanısı kimi zaman gözden kaçmakta ya da bazı hastalara gereksiz tetkik yapılmaktadır.

Doğru hastaya doğru tetkiki uygulamak için klinik karar verme algoritmaları (Wells, PERC gibi) geliştirilmiştir. Wells skoru orta ve yüksek olan hastalarda doğrudan pulmoner Bilgisayarlı Tomografi (BT) anjiyografi tetkiki yapılması, düşük Wells skoru olan hastalarda ise öncelikle kanda D-dimer düzeyine bakılması ve sonuç eşik değerinin üzerinde ise pulmoner BT anjiyografi çekilmesi önerilmektedir.

D-dimer düzeyinin hasta yaşı ile değiştiği ve farklı yaş grupları için farklı eşik değerler kullanılması gerektiğini öneren çok sayıda çalışma da bulunmaktadır.

Pulmoner emboli tanılı hastalarda ülkemize özgü yaş ile ilişkili D-dimer eşik düzeyinin çalışıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmanın birincil amacı, pulmoner BT anjiyografi ile pulmoner emboli tanısı konan hastalarda yaşa göre D-dimer eşik düzeylerinin belirlenmesidir. Bu çalışma sayesinde farklı yaş aralıklarına özgü D-Dimer eşik değerlerini saptayarak, pulmoner BT anjiyografinin aşırı kullanımı azaltılarak, hastalarda radyasyon ve opak madde maruziyeti azaltılacak, hasta bakım maliyetleri de aşağılara çekilecektir.

Çalışmanın ikincil amaçları, D-dimer düzeyi ile radyografik olarak belirlenen pulmoner emboli şiddeti arasındaki ilişkinin saptanması ve ekokardiyografi ve elektrokardiyografi sonuçları ile hastane içi ve 30 günlük mortalite arasındaki ilişkisinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Sınıflama

Pulmoner tromboembolizm pulmoner arter veya dallarının kan pıhtısı, tümör, hava ve yağ ile kısmi ya da tam obstrüksiyonu olarak tanımlanır. Pulmoner emboli olguları, embolinin oluşum zamanı, embolinin lokasyonu ve hemodinamik insitabiliteye göre sınıflandırılabilir [1].

Pulmoner tromboembolizm (PTE), genellikle derin ven trombozunun (DVT) erken bir komplikasyonudur. Bacak derin venleri başta olmak üzere, tüm venlerde oluşabilen trombüslerden kopan parçalar pulmoner arterleri ve/veya dallarını tıkayarak PTE'ye neden olurlar. Pulmoner tromboembolizm ve DVT çoğunlukla birbirlerine eşlik ederler. Bu nedenle venöz tromboembolizm (VTE) terimi, iki hastalığı birlikte ifade etmek için kullanılır [2].

Pulmoner emboli oluş zamanına göre sınıflandırıldığında; obstrüksiyondan hemen sonra semptomlar gelişirse akut, takip eden günlerde semptom gelişirse subakut, yıllar içinde semptom gelişir ve beraberinde pulmoner hipertansiyon eşlik ederse kronik pulmoner emboli olarak adlandırılır [1].

Pulmoner emboli anatomik olarak lobar, segmental ve subsegmental olarak obstrükte ettiği pulmoner arterin yerine göre de sınıflandırılır [3]. Saddle (eyer tarzı) pulmoner embolizm ana pulmoner arterin bifurkasyonunda olan sağ ve sol pulmoner arterin girişini obstrükte eden pulmoner emboli çeşididir. Saddle pulmoner emboli ani hemodinamik kollapsa sebep olabilir [4].

Pulmoner emboli hemodinamik instabilite ve sağ ventrikül fonksiyonunun etkilenip etkilenmemesine göre masif, submasif ve düşük ölüm riskli pulmoner emboli olarak da sınıflandırılır [5],[6].

2.2. Epidemiyoloji

Pulmoner emboli önemli bir halk sağlığı sorunudur. Miyokard enfarktüsü veya inme gibi diğer vasküler hastalıklardan daha az yaygın olmasına rağmen, aynı derecede ciddi bir hastalıktır. Akut pulmoner emboli tanısı olan hastalar genellikle

hastaneye yatırılarak tedavi edilir. Önemli morbidite ve mortaliteye ek olarak, pulmoner emboli ile ilişkili ekonomik yük çok yüksektir [7].

Venöz tromboembolizm inme ve miyokard enfarktüsünün ardından en sık görülen 3. kardiyovasküler sendromdur [8]. Tromboembolik durumların yapılan çalışmalarda 2010 yılında 4 ölümden 1'inin sebebi olduğu düşünülmektedir. Pulmoner emboli, hastanede yatırılarak tedavi edilen hastalar arasında en yaygın 3. ölüm sebebidir. Avrupa'da 6 ülkede her yıl 1 milyondan fazla venöz tromboembolizm (VTE) vakası görülmektedir. Tedavi edilmeyen masif pulmoner tromboembolide ölüm oranı %30'dur. Submasif pulmoner embolide bu oran %3-%14,2'dir [3].

Epidemiyolojik çalışmalarda PTE için yıllık insidans 100.000 kişilik popülasyonda 39-115, DVT için yıllık insidans 100.000 kişide 53-162 olarak bulunmuştur [9]. Avrupa'nın nüfusu 454 milyona varan 6 şehrini içeren epidemiyolojik modellen bir çalışmada 2004 yılında tahmini 370.000'den fazla ölüm VTE sonucu gerçekleşmiştir [10]. Bu ölen hastaların %34'ünde daha tanı konulamadan ölüm gerçekleşmiştir. Hastaların %59'unda postmortem tanı konulmuştur ve erken ölen hastaların %7'sinde ölümden önce tanı konulabilmiştir [10].

100.000 kişilik bir popülasyonda erkekler için tahmini insidansı 56 kadınlar için ise 48'dir [11]. Hamilelik ve oral kontraseptifler sebebiyle doğurgan yaş grubundaki kadınlarda daha sık rastlandığına dair bulgular mevcutken, genel olarak her iki cinsiyette eşit görülmektedir [12]. Son yıllarda, Amerika Birleşik Devletleri nüfusu yaşlandıkça ve PE'yi teşhis etmek için kullanılan teknoloji daha erişilebilir ve hassas hale geldiğinden, çok sayıda çalışma PE'nin insidansında artış olduğunu bildirmiştir [11].

Pulmoner emboli insidansı yaş ilerlerken artarken özellikler 80 yaş üzerindeki bireylerde 5. dekada göre 8 kat artış göstermektedir [9]. Venöz tromboembolizmin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve özellikle kış aylarında ortaya çıktığı da görülmektedir [13].

Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğrusal olarak ilişkilidir [14].

Venöz tromboembolizm olgularının ailelerinde de VTE insidansı yüksektir ve kardeşlerde risk yaklaşık 3 kat daha fazladır [15].

2.3. Patofizyoloji

Pulmoner emboli; genellikle derin bacak venlerinden, nadiren de pelvik, renal, üst ekstremité venlerinden ve çok nadiren de sağ atriumdan kaynaklanan trombüsün vena cavadan ve kalbin sağ yapılarından pulmoner arterlere seyahati olarak tanımlanır [16]. Seyahat eden bu trombüs pulmoner arterlerin bifurkasyonunda kalıp saddle emboli olursa ani hemodinamik kollaps ve şiddetli dispneye sebep olurken distaldeki arterlere gidip bir obstrüksiyona neden olursa nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi şikâyetlere yol açar ve komşu plevranın etkilenmesine bağlı olarak göğüs ağrısı genellikle nefes almakla artan (plöretik) şekilde tariflenir [16].

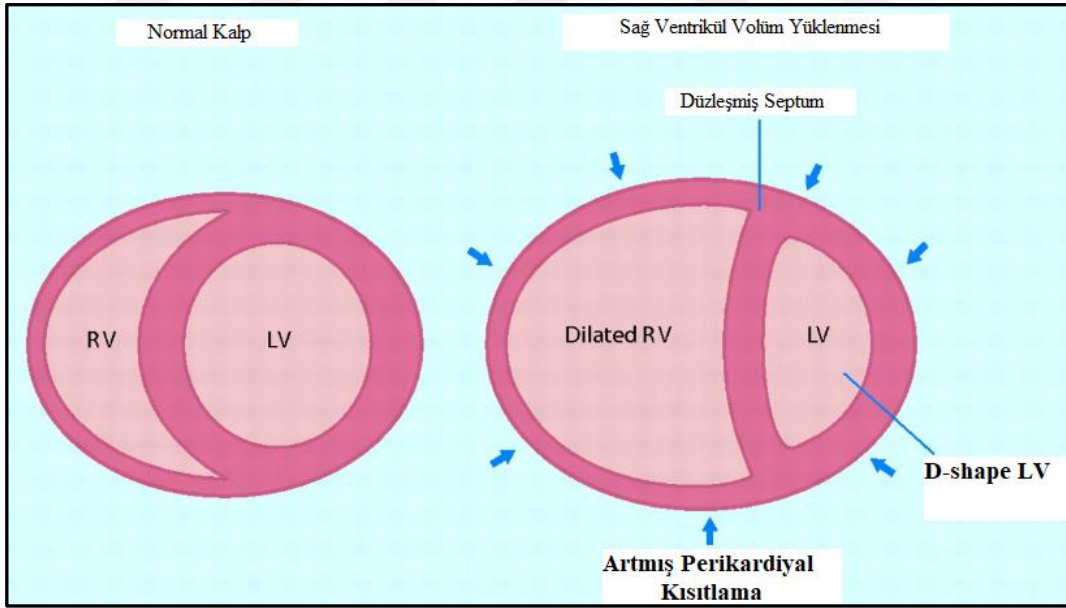
1856 yılında Virchow, venöz trombüsün gelişimine yol açan komponentleri şimdilerde klasik olan triadını tanımlamıştır. Bu triadın komponentleri: venöz staz, damar duvarındaki lokal travma ve hiperkoagülabilitedir [17]. Tromboz kandaki pıhtılaşma mekanizmaları ile doğal fibrinolitik mekanizmalar arasındaki denge bozulduğunda ortaya çıkar. Trombüs fibrin ağları, eritrositler ve trombositlerden oluşur [18]. Bu trombüslerden bazıları spontan lizise uğrarken bazıları da proksimal venlere buradan da pulmoner arterlere kadar uzanır. Pulmoner embolisi olan hastaların neredeyse yarısında, venöz pıhtı tamamen embolize olduğu için DVT bulunamamıştır [11].

PE'deki sonucun en önemli belirleyicisi sağ ventrikülün (RV) PE'ye etkisi ve yanıtıdır. Akut pulmoner embolide ölümün ana sebebi RV disfonksiyonu ve yetmezliğidir [19]. RV, normalde ince duvarlıdır ve düşük dirençli pulmoner dolaşıma kan pompalar [20]. Akut pulmoner embolide sağ ventrikül afterload ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) artar. Bunun nedeni pulmoner arterlerdeki embolinin mekanik obstrüksiyonu ve daha az olarak da endotel hücreleri ve trombositlerden salgılanan vazoaktif ajanlar (tromboxan A2 ve serotonin) tarafından tetiklenen vazokonstrüksiyondur [16]. Pulmoner emboli akut sağ ventrikül basınç artışının erişkinlerdeki en yaygın sebebidir [21]. Pulmoner arteryal yatağın %30-50'si tıkanırsa pulmoner arter basıncı artmaya başlar [22].

Pulmoner vasküler rezistanstaki ani artış ince duvarlı RV dilatasyonuna sebep olur. RV dilatasyonu, nörohumoral aktivasyon ile inotropik ve kronotropik uyarıya yol açar. Sistemik vazokonstrüksiyonla beraber bu kompanzasyon mekanizmaları

pulmoner arter basıncını artırır, tıkalı pulmoner yataktaki akışı iyileştirir ve sistemik kan basıncını (SKB) bir süre stabilize eder. Ancak ince duvarlı RV, pulmoner arter basıncı 40 mmHg'nın üzerine çıkaramadığı için kompanzasyon mekanizmaları sınırlıdır [23].

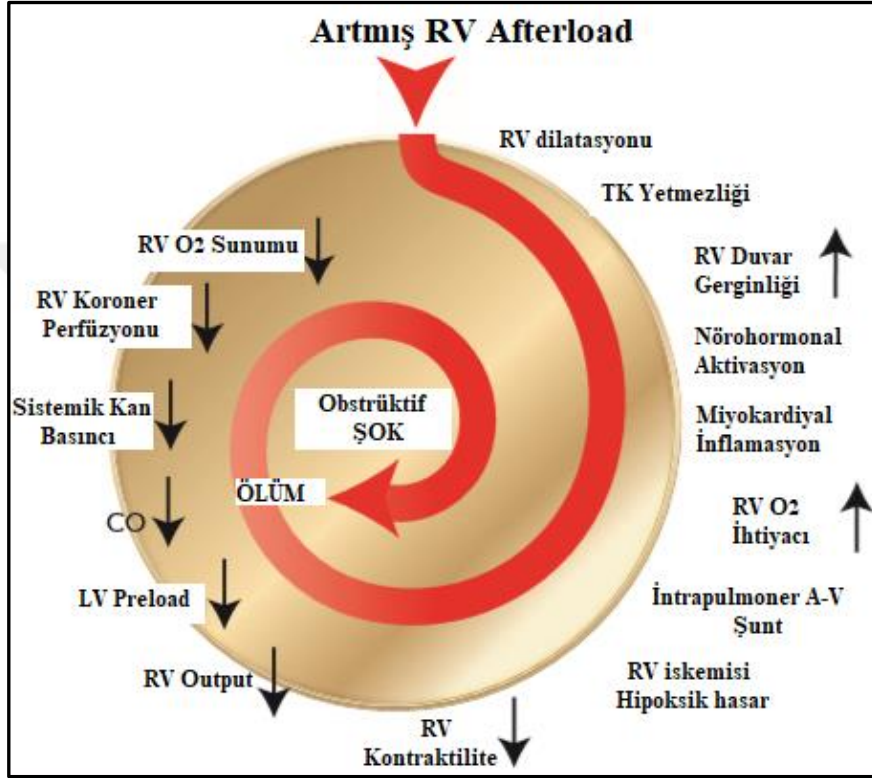
Sağ ventrikül kontraksiyon süresinin uzaması erken diyastolde interventriküler septumun sol ventrikül içine doğru eğilmesine ve septumun düzleşmesine yol açar ve sol ventrikül (LV) D şeklini alır (Şekil 2.1) [24]. LV dolması erken diyastolde engellenir ve kardiyak output (CO) azalır. Bu da sistemik hipotansiyon ve hemodinamik insitabiliteye katkıda bulunur (Şekil 2.2). Son olarak, miyokard hasarı biyobelirteçlerinin yüksek dolaşım seviyeleri ile olumsuz bir erken sonuç arasındaki ilişki RV iskemisinin PE'nin akut fazında patofizyolojik öneme sahip olduğunu göstermektedir. Her ne kadar RV enfarktüsü PE'den sonra yaygın olmasa da, oksijen arzı ve talebi arasındaki dengesizliğin kardiyomiyositlere zarar vermesine ve kontraktıl kuvvetlerin daha da azalmasına neden olması muhtemeldir [23].



Şekil 2.1. Pulmoner embolide D-shape LV ve düzleşmiş interventriküler septum [21]

Pulmoner emboli hem dolaşımı hem de gaz değişimini engeller. PE'de solunum yetmezliği ağırlıklı olarak hemodinamik rahatsızlıkların bir sonucudur [25]. Düşük CO, karışık venöz kanın desatürasyonuna neden olur. Obstrükte olan

pulmoner arterlerin ventilasyon bölgelerine non obstrükte olan pulmoner arterlerin getirdiği kan, kapiller vönöz yatakta karışarak hipoksemiye katkıda bulunan ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğuna neden olur. Son olarak hemodinamiyi etkilemeseler de distal emboliler genellikle hafif seyirli olan hemoptizi, plörit ve plevral efüzyona neden olabilir.



Şekil 2.2. Akut pulmoner embolide hemodinamik kollaps ve ölüme götüren temel faktörler (RV: sağ ventrikül, TK: triküspit kapak, A-V: arteriovenöz, CO: kardiyak output) [23]

2.4. Anatomi

2.4.1. Pulmoner Vasküler Anatomi

Pulmoner truncus sağ ventrikülden kaynaklanır aortun soluna, posterioruna ve süperioruna doğru ilerler [26]. Arcus aortanın altında, sağ ve sol ana pulmoner arterlere karina seviyesinde çatallanır. Sağ ve sol ana pulmoner arterler her biri 2 lobar dala ve daha sonra segmental ve subsegmental dallara ayrılır. Segmental ve subsegmental pulmoner arterler genellikle segmental ve subsegmental bronşlara paraleldir ve besledikleri bronkopulmoner segmentlere göre adlandırılırlar [27].

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 [28].

Pulmoner arter ağacı hızla bölünür ve alveolar duvarda yoğun bir ağ oluşturan pulmoner kılcal damarlara ayrılır ve gaz değişimi için mevcut maksimum yüzey alanını arttırır. Bir bronşla birlikte çalışan pulmoner arter dallarına ek olarak, akciğer parankimine girmek için eksenal dalları düzensiz ancak sık aralıklarla bırakan ve pulmoner arter ağacının bronş ağacından çok daha fazla dalı olan “süpernümerari” arterler vardır [29].

Bu kapiller ağdan gelen kan 4 adet pulmoner ven ile sağ atriuma drene olur. Sağ süperior pulmoner ven sağ üst ve orta lobu, sağ inferior pulmoner ven sağ alt lobu, sol süperior pulmoner ven sol üst lob ve lingulayı, sol inferior pulmoner ven ise sol alt lobu drene eder [30].

Ventilasyona katılmayan bronşların kanlanması ise inen aortun anterolateral yönünden veya interkostal arterlerden ayrılarak bronşları takip ederek duvarlarına dağılan bronşial arterler ile sağlanır. Lobar veya segmental bronş seviyesinde pulmoner arter dolaşımı ile zengin bir anastomotik ağ oluştururlar. Bronşiyal venöz kanın önemli bir kısmı pulmoner venlere dökülür [26].

2.4.2. Bacak Venleri Anatomisi

Alt ekstremité venleri genel olarak üç grupta sınıflandırılır: derin, yüzeysel ve perforan ven sistemi. Derin venler kalın fasya ile kaplıdır ve bacadaki kas kompartmanları içinde bulunur. Yüzeysel venler ise musküler fasya ve süperfisyal dermis arasındadır. Yüzeysel ve derin ven sistemi arasındaki bağlantıyı ise perforan ven sistemi sağlar [31]. Yüzeysel venöz sistemi vena safena magna ve parva oluşturur. Derin venöz sistem distalde anterior tibial ven, posterior tibial ven ve peroneal ven olarak başlar popliteal fossada birleşerek popliteal veni oluşturur. Popliteal ven adduktor kanaldan geçerken yüzeysel femoral ven adını alır. Yüzeysel femoral ven ve derin femoral venin birleşmesiyle ana femoral ven oluşur ve inguinal kanalın proksimalinde eksternal iliak ven olarak devam eder [32].

2.5. Risk Faktörleri

VTE gelişimi için, kalıtsal veya edinsel, değiştirilebilen veya değiştirilemeyen, provakatif veya nonprovakatif birçok risk faktörü mevcuttur (Tablo 2.1). Kalıtsal ya da edinsel trombofilisi (hiperkoagülabilité) olan bireylerde risk göreceli olarak 2-3 kat artmaktadır. Bu hastalar genellikle daha genç yaştadır, tekrarlayan düşüklüğü ve/veya VTE açısından aile öyküleri vardır [33].

VTE her yaşta görülmekle birlikte ilerleyen yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Genç erişkin bireylerle orta yaşlı bireylerde oran yıllık 1000 kişi başına 0.5-1 iken, orta yaşlı bireylerle 80 yaşına kadar olan kişilerde ise oran yıllık 1000 kişi başına 5-7'dir [34].

Daha genç erişkin yaşamında, VTE'nin yıllık insidansı kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Bu fark, hamilelik, doğum sonrası dönem ve oral kontraseptif (OKS) kullanımı gibi kadınları doğum yıllarında etkileyen hormonal maruziyetlerden kaynaklıdır. Orta yaştan sonra, VTE insidansı erkekler arasında kadınlardan daha hızlı artar, bu da ileri yaşlarda erkekler arasında kadınlardan daha yüksek VTE insidansı ile sonuçlanır [35].

Östrojen içeren kombine oral kontraseptif kullanan doğurganlık çağındaki kadınlarda VTE riski artmaktadır. Progesteron içeren 3. nesil kombine oral kontraseptiflerde risk 2. nesil kombine oral kontraseptiflerden daha fazladır [36]. Ancak hormon salınımlı intrauterin araçlar ve bazı sadece progesteron içeren oral kontraseptif kullanımı sonrası (kontrasepsiyon dozunda kullanımda) VTE risk artışı görülmemiştir [37].

Obezite VTE riskini arttırmaktadır. Birleşik Krallıkta ortalama yaşı 56 olan kadınlarda yapılan çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ) 35 ve üzeri olan bireylerde risk VKİ 22-25 arası olan bireylere göre 3-4 kat artmaktadır [38],[39].

İspanya'da yapılan 18023 hasta kayıtlı RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad Trombo Embólica) çalışmasında immobilizasyonun mortaliteyi 2 kat arttırdığı ve PE'den ölen hastaların %43'ünde 4 günden fazla immobilizasyon olduğu görülmüştür [40].

Majör travma, büyük operasyonlar, alt ekstremité kırıkları, eklem replasmanları ve spinal kord hasarı VTE gelişimi için güçlü eğilim yaratan faktörlerdir [41]. Kansere VTE için iyi bilinen bir risk faktörüdür [11]. Pankreas

kanseri, akciğer kanseri, mide kanseri, beyin kanseri ve hematolojik maligniteler en yüksek riski taşır [23].

Kan transfüzyonu ve eritopoesis stimülan ajanlar VTE gelişimi için risk faktörüdür [42].

Kardiyovasküler hastalıklar için yaygın risk faktörleri olan sigara içimi, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus ve ateroskleroz VTE için de risk teşkil eder [23].

Beyaz ve siyah popülasyonlar arasında insidans farkı yoktur. Asya, Pasifik Adalı ve Yerli Amerikan popülasyonlarının venöz tromboembolizm riski daha düşüktür [43].

Tablo 2.1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri (OR=odds ratio) [23]

Güçlü Risk Faktörleri (OR >10)
• Alt ekstremitte fraktürleri • Kalp yetmezliği ya da atrial fibrilasyon/flutter için hospitalizasyon (son 3 ay içinde) • Kalça ya da diz eklemi replasmanı • Majör travma • Miyokard enfarktüs (son 3 ay içinde) • Önceki VTE • Spinal kord hasarı
Orta Risk Faktörleri (OR 2-9)
• Artroskopik diz cerrahisi • Otoimmün hastalıklar • Kan transfüzyonu • Santral venöz katater • Kemoterapi • Konjestif kalp yetmezliği ya da respiratuar yetmezlik • Eritropoesis stimülan ajanlar • İn vitro fertilizasyon • Oral kontraseptifler • Postpartum period • Enfeksiyonlar (HIV, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni) • İnflamatuar barsak hastalığı (İBH) • Kanser (metastatik olanlar en riskli) • Paralitik strok • Süperfisyal ven trombozu • Trombofililer
Zayıf Risk Faktörleri (OR <2)
• Yatak istirahati >3 gün • Diyabetes mellitus • Arterial hipertansiyon • İmmobilizasyon (uzun araba veya uçak seyahati) • İleri yaş • Laparoskopik cerrahi • Obezite • Gebelik • Varikoz venler

2.6. Klinik Semptom ve Bulgular

Akut PTE'nin klinik belirtileri, bireysel farklılıklar veya vasküler oklüzyonun akciğer parankimi üzerindeki etkisini değiştiren birkaç faktörün kombinasyonuna bağlıdır. Bu faktörler ilişkili kardiyopulmoner hastalığın varlığı veya yokluğu; embolinin boyutu, sayısı ve yeri; çoklu embolik atakların varlığı ve aralarındaki zaman aralığı ve kendiliğinden veya tedavi ile trombus organizasyonu ve liziz hızı olarak sıralanabilir [42]. Klinik görünüm asemptomatikten (insidental teşhis edilmiş) mortal duruma kadar değişim gösterir [44]. PTE sadece klinikle doğrulanamaz ve dışlanamaz [45]. Ancak klinik belirti ve bulguların tanınması klinik şüphe ve tanı konulmasında önemli ilk adım için gereklidir.

Akut PTE'de klinik belirti ve bulgular spesifik değildir [46]. PTE olgularında, nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop/pre-senkop ve hemoptizi en yaygın semptomlardır (Tablo 2.2) [23],[44]. Hemodinamik instabilite ciddi derecede azalmış hemodinamik rezervi olan santral bir PTE'yi gösterdiği için nadir ancak önemli bir klinik durumdur [23]. Senkop ise bu hastalarda hemodinamik instabilite ve RV disfonksiyonunun göstergesi olarak kabul edilmelidir [47]. PTE tanısı alan bir hastada senkop olması embolinin masif olma olasılığını artırır [48].

Akut PTE'de en sık başvuru semptomu nefes darlığıdır [49]. İstirahatte gelişen ve/veya şiddetli olan nefes darlığı yüksek riskli PTE semptomudur. Eforla ortaya çıkan nefes darlığı yakınması ise orta ve hafif PTE semptomudur [43]. Nefes darlığı çoğu zaman saniyeler ve dakikalar içinde başlar [43]. Bununla birlikte yapılan büyük bir çalışmada PTE olgularının %27'sinde nefes darlığı şikayetinin olmadığı gösterilmiştir [50].

PİOPED çalışmasında hastaların %66'sında plöretik göğüs ağrısı görülürken hemoptizi daha nadirdir (%15) [50]. Plöretik göğüs ağrısı ve hemoptizi pulmoner enfarktüsün geç bir sonucudur [48]. Plöretik göğüs ağrısı distal emboli nedeniyle oluşan enfarktandan kaynaklanan plevral irritasyondan dolayı oluşur [44]. Santral ve masif PTE'de anginal tipde göğüs ağrısı muhtemel RV iskemisinden kaynaklanır [50].

PİOPED çalışmasına göre olguların %50'sinden azında öksürük (%37), bacaklarda şişlik (%28) ve bacak ağrısı (%26) görülür. Ayrıca ölüm korkusu ve anksiyete de bildirilen şikayetlerdendir [50],[51].

En yaygın klinik bulgu takipnedir (solunum hızı >20/dk) [50]. PİOPED çalışmasında embolisi olan hastaların %30'unda takipne yoktur. PTE şüphesi olan hastaların kardiyak muayenelerinde taşikardi (nabız >100/dk), S2 kalp sesinde artmış pulmoner komponent, triküsbit yetmezlik (TY) üfürümü, sağ ventrikül dilatasyonu ve sağ tarafta S3 kalp sesinin oskültasyonu, juguler venöz dolgunluk gibi bulgulara rastlanabilmektedir (Tablo 2.2) [51]. Bu hastaların akciğer muayenesinde raller, lokalize wheezing ve plevral frotman saptanabilir. Hastalarda hipoksi yaygındır ancak hastaların %40'ında oksijen saturasyonu ve %20'sinde alveolar-arteriolar oksijen gradyenti normaldir [52]. Ateş genellikle emboliden birkaç saat sonra yükselir ve nadiren 38.3°C'yi aşar [50].

PTE olan hastaların yaklaşık yarısında bacaklarda nadiren de üst ekstremitelerde DVT görülür [44]. Venöz trombozun en yaygın klinik semptom ve bulguları şişlik, ağrı, kızarıklık ve ısı artışıdır. DVT'nin klasik bulguları Homan's sign (diz fleksiyonu ve ayak bileği dorsifleksiyonu ile birlikte baldır ağrısı olması), Moses sign (baldırın tibiaya doğru sıkılmasıyla ağrı oluşması) ve daha nadir görülen baldırda ele gelen kordon bulgusudur [50].

Tablo 2.2. PTE'de görülen semptom ve bulgular [2]

Semptomlar	Bulgular
• Dispne • Göğüs ağrısı • Senkop/presenkop • Hemoptizi • Çarpıntı • Öksürük • Anksiyete • Bacak ağrısı ve bacakta şişlik	• Takipne • Taşikardi • Raller • S3 veya S4 sesi • S2'nin pulmoner komponentinde belirginleşme • TY üfürümü • Ateş • DVT bulguları

2.7. Klinik Olasılık Değerlendirilmesi

PTE şüphesi olan hastaların belirti, bulgu ve risk faktörlerine dayanarak düşük, orta ve yüksek olasılık olarak gruplanmaları tanısal yaklaşımda ve tedavi stratejilerinde kolaylık sağlar [2]. D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE olası hastaların yaklaşık %30'unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanması sağlar [53].

Wells (Kanada) skorlaması (Tablo 2.3) ve Revize Geneva (Cenevre) skorlaması (Tablo 2.4) en sık kullanılan ve validasyon çalışmaları ile geçerliliği kanıtlanmış klinik skorlama yöntemleridir [23]. Her iki skorlama sisteminin klinik uygulama uyumunu arttırmak amacıyla basitleştirilmiş versiyonları geliştirilmiş ve doğrulanmıştır [54],[55]. Her iki skorlama sisteminin de “PTE olası” ve “PTE olası değil” şeklinde iki basamaklı sınıflaması değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır [2].

Skorlama sisteminden ve alınan puandan bağımsız olarak düşük olasılık grubundaki hastalarda %10, orta olasılık grubundaki hastalarda %30, yüksek olasılık grubundaki hastalarda %65 oranında PTE olması beklenmektedir [56]. İki seviyeli skorlama sistemi kullanıldığında PTE saptanma oranı “PTE olası” grubunda %30, “PTE olası değil” grubunda ise %12’dir [56]. PTE olası normotansif hastalarda, negatif D-dimer (ELISA) ve düşük-orta klinik olasılık saptanıp tedavisiz bırakılan hastalarda, 3 ay içinde VTE insidansı %0,14 olarak bildirilmiştir [57].

Geneva skorlamasının prospektif olarak, sadece ayaktan gelen hastalarda geçerliliği kanıtlanmıştır ve dolayısıyla yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmektedir [58].

Hekimlerin bir kısmı, Revize Geneva skorlamasını daha objektif bir skorlama sistemi olarak değerlendirirler. Wells ve Revize Geneva klinik skorlamaları cerrahi olgular dışında, malignite, kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunanlar ve 75 yaş üzerindeki hastalarda da etkin bir şekilde kullanılabilir [59].

Tablo 2.3. Wells (Kanada) PTE klinik olasılık skorlaması [55]

Wells Skoru	Orijinal	Basitleştirilmiş
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 2.4. Revize Geneva (Cenevre) PTE klinik olasılık skorlaması [54]

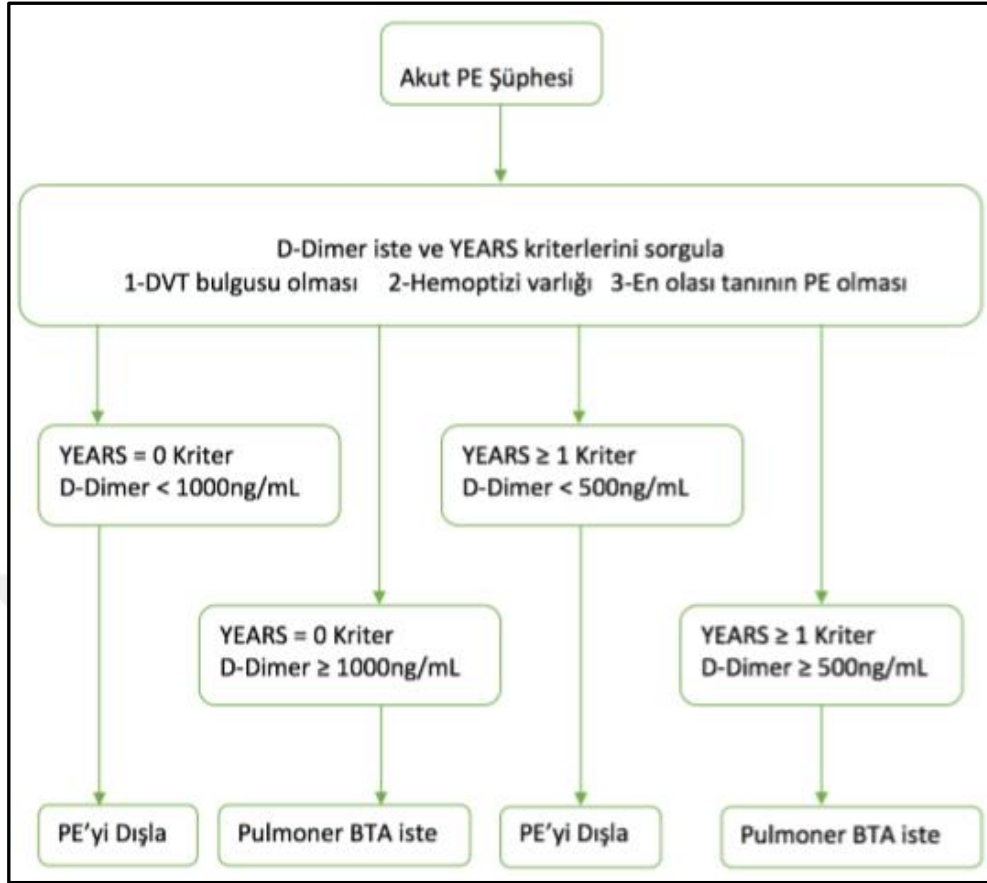
Revize Geneva Skoru	Orijinal	Basitleştirilmiş
Önceki PTE ve DVT öyküsü	3	1
Kalp hızı		
75-94	3	1
≥ 95	5	2
1 ay içinde cerrahi ya da kırık öyküsü	2	1
Hemoptizi	2	1
Aktif malignite	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	1
Alt ekstremitde DVT'ye bağlı tek taraflı şişlik veya palpasyon ile ağrı	4	1
Yaş ≥ 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

Klinik olasılık skorları sık kullanılmasına rağmen tanı algoritmalarının doğru uygulanmaması ile artan pulmoner BT anjiyografi kullanımına yol açmıştır. Bu durum hem artan radyasyon maruziyetine, hem de kontrast nefropatisi gibi istenmeyen durumlara yol açmaktadır. YEARS kriterleri bu gibi maruziyetleri azaltmak için geliştirilen basit bir tanı algoritmasıdır.

YEARS kriterleri:

1. DVT'nin klinik bulgularının olması,
2. Hemoptizi,
3. En olası tanının PTE olması.

D-dimer alt sınırı, herhangi bir Years kriteri varlığında 500 ng/ml, herhangi bir Years kriteri yoksa 1000 ng/ml kabul edilir [60].



Şekil 2.3. YEARS tanı algoritması (PE: Pulmoner emboli, DVT: Derin ven trombozu, BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiyo) [60]

PERC (Pulmoner emboli dışlama kriterleri) klinik olasılık skorlamasına göre düşük olarak sınıflandırılan olası PTE hastalarında daha tanısal çalışmalara bile başlamadan dışlayabilmek için geliştirilmiş kriterlerdir (Tablo 2.5) [61],[62]. PERC, yaş <50, kalp hızı <100/ dk, parmak ucu saturasyonu ≥95%, hemoptizi yok, östrojen kullanımı yok, geçirilmiş DVT ya da PE yok, tek taraflı bacak şişliği yok, son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü yok kriterlerinden oluşmaktadır [62]. Bu kriterlerin hiç birini karşılamayan hastalarda PE olasılığı çok düşüktür ve ileri araştırmaya gerek yoktur. Tüm diğer hastalarda ileri araştırma yapılmalıdır.

Tablo 2.5. Pulmoner emboli dışlama kriterleri (PERC) [62]

Yaş < 50
Kalp hızı < 100 atım/dk
Parmak ucu oksijen saturasyonu $\geq$ %95
Hemoptizi var mı?
Östrojen içeren ilaç kullanımı var mı?
Geçirilmiş DVT ya da PE öyküsü var mı?
Tek taraflı bacak şişliği var mı?
Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü var mı?

2.8. Pulmoner Tromboembolide Tanısal Testler

PTE tanısını dışlamak için hiçbir bulgu tek başına yeterli değildir. Bu nedenle klinik değerlendirme sonrası en önemli hususlardan birisi hangi ileri tetkiklerin seçileceğidir. PTE’de tanı yöntemlerinin standardize edilmesi, gereksiz tetkiklerin önüne geçilmesi, acil tedavi gerektiren hastaların zaman alan tetkiklerle oyalanmaması amacıyla; klinik olasılık skorlamaları ve tanısal testler birlikte kullanılmalıdır.

2.8.1. Akciğer Grafisi

Belirgin hipoksiye sahip normal bir akciğer grafisi PTE’yi düşündürür [63]. Bununla birlikte PTE’si olan hastaların %80 ile %90’ında akciğer grafisi anormaldir ancak bu radyografik bulgular PTE’yi dışlamak için yetersiz sensitiviteye sahiptir [46]. Akciğer grafisinin pulmoner emboli tanısı için sensitivitesi ve spesifitesi düşük olup [44][49][63], pnömotoraks, pnömoni, pulmoner ödem, kosta fraktürü, plevral efüzyon gibi ayırıcı tanıları ekarte ettirmek için kullanılır. Yaygın radyografik anormallikler arasında atelektazi, plevral efüzyon, parankimal opasiteler ve hemidiyafram yükselmesi bulunur [46]. Tablo 2.6’da akciğer grafisi bulguları listelenmiştir.

Tablo 2.6. PTE’de görülen akciğer grafisi bulguları [2][44][46]

1. Çizgisel (subsegmental) atelektazi
2. Plevral mayi
3. Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
4. Diyafragma yükselmesi
5. Azalmış pulmoner vaskülarite
6. Santral pulmoner damarlarda genişleme (Fleischner bulgusu)
7. Kalp boyutlarında büyüme
8. Bölgesel oligemi (Westermarck bulgusu)
9. Pulmoner ödem
10. Pulmoner arterde ani daralma ve kesilme (Knuckle sign)

2.8.2. Elektrokardiyogram (EKG)

Akut PTE ile ilişkili EKG bulguları yapılan çalışmalarla tanımlanmıştır ancak bu bulguların sensitivite ve spesifite düşük (Tablo 2.7) [44]. Akut PTE’de en sık görülen anormal EKG bulgusu sinüs taşikardisidir [64]. Sinüs taşikardisi (spesifik değildir) dışında en sık görülen EKG anormallikleri, V1 – V4 derivasyonlarında spesifik olmayan ST segment depresyonu ve T dalgası inversiyonu, sağ dal bloğu, S1Q3T3 paterni (DI derivasyonda derin S dalgası, DIII derivasyonda Q dalgası ve DIII derivasyonda ters T dalgası) ve AVR derivasyonunda sağ ventrikül gerilimini yansıtan ST segment yükselmesidir [65]. PTE’si olan hastaların %9-%30’unda normal EKG bulguları vardır [46]. EKG akut miyokardiyal enfarktüs ve perikarditi dışlamak için de yararlıdır [66]. Eş zamanlı infeior (DII, DIII, AVF) ve sağ prekordial (V1-V4) derivasyonlarda T dalga inversiyonu PTE için en spesifik EKG bulgudur [67].

Tablo 2.7. PTE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları [2][64][67]

EKG Bulguları
1. Sinüs taşikardisi (%44)
2. Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3) (%20)
3. V1’de QR
4. Sağ aks sapması (%16)
5. Sağ atrial genişleme; DII’de P dalgası > 2.5 mm (%9)
6. Atrial taşiaritmiler (%8)
7. Sağ ventrikül yüklenme bulguları
V1-V4 T dalga inversiyonu
V5’de S dalgası
Sağ dal bloğu (%18)
V4-6’da ST çökmesi
V1, AVR ve DIII’de ST yükselmesi

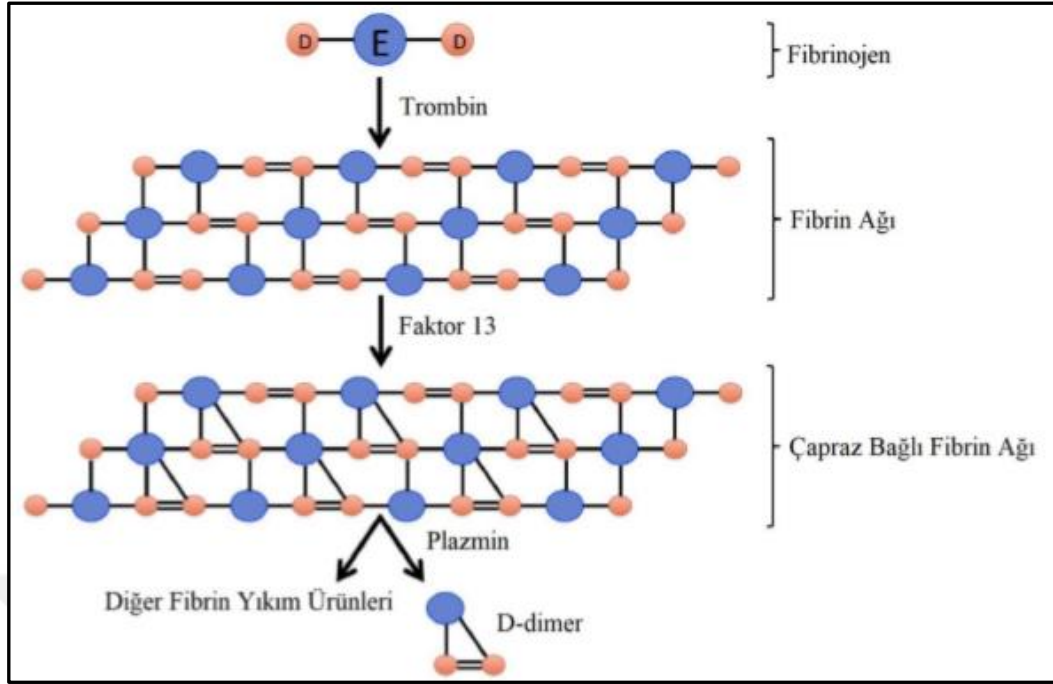
2.8.3. Arter Kan Gazı (AKG)

PTE’de arter kan gazındaki karakteristik bulgular arterial oksijen basıncında azalma (hipoksi) ve hiperventilasyona bağlı normal yada azalmış arterial karbondioksit basıncı (hipokapni) bulunmasıdır. Minör embolisi olan hastalarda arteriyel oksijen basıncı normal iken, %50’den fazla tıkanıklığı olan hastalarda hiçbir zaman normal değildir [68]. Arterial alveoler gradientin artması (>20 mm/Hg) tek başına arterial oksijen basıncından daha sensitiftir [68]. Hipoksemi ve respiratuar alkaloz nonspesifik olmasına rağmen artreal kan gazının klasik bulgusudur [2],[68].

PTE’si olan hastaların %10-15’inde normal arterial kan basıncı ve normal arterial alveoler gradient vardır [68].

2.8.4. D-dimer

PTE tanı algoritmasında yer alan tek laboratuvar testi kan D-dimer düzeyidir. D-dimer kan pıhtısındaki fibrinin sırasıyla trombin, aktif faktör XIII, plazmin enzimleri tarafından degradasyonu (bozunması) ile oluşan endojen fibrinoliz ürünüdür [69],[70]. D-dimer bir çapraz bağ ile birbirine bağlı fibrinin D fragmentinden oluşur [70]. İntravasküler trombüs oluşumundan itibaren, D-dimer 2 saat içinde saptanmaya başlanır [71]. D-dimer, böbrekler ve retikuloendotelial sistemde temizlenene kadar 8 saatlik yarı ömür ile plazmada dolaşır [69]. Postoperatif hastalarda D-dimer düzeyi 1 haftada zirve yapar, 1 ay kadar kanda seviyesi yüksek kalır ve günlük %5-10 oranında azalır [72].



Şekil 2.4. D-dimer oluşumu (Şekilde en son oluşan ürün, fibrin yıkım ürünü olan 2 D fragmanı ve E fragmanının ayrılmamış halidir. Bu ürün 1 kez daha plazminle yıkılıp D-dimer ve E fragmanına ayrılır) [73]

Fibrinin oluştuğu ve plazmin tarafından yıkıldığı her durumda plazma D-dimer düzeyi artar (Tablo 2.8) [74][75].

Plazma D-dimer düzeyinde artışa neden olan durumlar Tablo 2.8’de, D-dimer yanlış negatifliğine neden olan durumlar ise Tablo 2.9’da gösterilmiştir.

Tablo 2.8. Plazma D-dimer düzeyinin yükseldiği durumlar

Fizyolojik	Patolojik
- Yaş > 50 - Afro-amerikan ırk - Sigara kullanımı - Gebelik ve lohusalık - Hematom - Yakın dönemde travma - Postoperatif dönem	- Tromboembolik durumlar - Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) - Malignite - Şiddetli enfeksiyon ve sepsis - Preeklampsi, eklampsi ve abruptio plasenta - Kardiyovasküler hastalıklar, kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon - Orak hücreli anemi - Karaciğer ve böbrek yetmezliği - İntrauterin fetal ex - Anormal fibrinoliz (fibrinolitik kullanımı) - Akut aort diseksiyonu - Alzheimer hastalığı

Tablo 2.9. D-dimer yanlış negatifliği yapan durumlar [76]

Hastaya bağlı faktörler	Sistem ve makine sorunları
• Konkomitan antikoagülasyon • Semptomların 5 günden fazla süredir olması • Subsegmental PTE • İzole pulmoner enfarkt • Kronik PTE	• Yanlış hasta örneği • Ciddi lipemi veya hemoliz • Örnek alındıktan sonra analiz edilene kadar geçen sürenin uzamasıyla meydana gelen proteolize bağlı protein degradasyonu

D-dimer tahlillerinin sensitiviteleri oldukça yüksek olmakla birlikte spesifiteleri düşük olup, genellikle %40-60 arasındadır [77].

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir [78]. Çok sayıda ticari D-dimer testi olmasına karşın genel olarak 3 tipe ayrılır [69][79][80]:

1. Enzime bağlı immünosorbent veya immünofloresan testler (sırasıyla ELISA ve ELFA)
 - ELISA: Asserachrom, NycoCard, Cardiac Reader, Instant IA
 - ELFA: VIDAS
2. Lateks ile güçlendirilmiş immünotürbidimetrik testler (Liatest, Tinaquant, HemosIL, INNOVANCE, Nordic blue ve red)
3. Tam kan aglütinasyon testleri (SimpliRED, Simplify) ve klasik latex aglütinasyon testleri (DIMERTEST Latex)

ELISA, ELFA ve immünotürbidimetrik testler kantitatif testlerdir ve daha çok merkezi laboratuvar testleridir. Tam kan aglütinasyon ve klasik latex aglütinasyon testleri kalitatif testlerdir ve daha çok yatak başı hasta testleri olarak kullanılır [80]. Kantitatif testlerin duyarlılıkları kalitatif testlere oranla daha yüksektir ancak kalitatif testlerin spesivitesi daha yüksektir (Tablo 2.10) [81].

Tablo 2.10. D-dimer testlerinin VTE için performansları [81] (CI: güven aralığı)

Tahlil	Hassasiyet,%, (%95 CI)	Özgüllük,%, (%95 CI)	Negatif Prediktif Değer, % (%95 CI)
Tam kan aglütinasyon	75	83	89
ELISA	95	45	97
ELFA	96	57	99
İmmüntürbidimetrik	95	61	99

Kantitatif enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) veya ELISA'dan türetilmiş testler, >%95'lik bir tanısal duyarlılığa sahiptir ve düşük veya orta klinik olasılığı olan hastalarda PTE'yi dışlamak için kullanılabilir [82]. ELISA testinde cutt-off değeri 500 ng/ml'dir [77]. Çalışma sonuçlarına göre düşük ve orta klinik olasılığı olan ve normal D-dimer sonucu olan ve tedavi edilmeyen hastaların 3 aylık incelemesinde tromboembolik olay ihtimali %1'den azdır [57]. Kantitatif testler sadece düşük klinik olasılığa sahip hastaların dışlanmasına yetecek negatif prediktif değere sahiptir [83]. Yüksek klinik olasılığı olan hastalarda normal bir D-dimer değeri PTE'nin dışlanmasına yetmez ve ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır [77].

D-dimer spesifitesi 80 yaş üzerindeki PTE şüpheli hastalarda yaşla birlikte %10'a düşer [84]. Yaşa göre ayarlanmış sınır değerlerinin kullanılması, yaşlılarda D-dimer testinin performansını artırabilir. Yaşa göre ayarlanmış D-dimer 50 yaş üzerindeki bireyler için yaş x 10 mikrogr/L'dir [85]. Çok uluslu bir prospektif çalışmada, 3346 hastadan oluşan bir kohortta önceden doğrulanmış yaşa göre ayarlanmış D-dimer eşiği (yaş >50 yaş hastalar için; yaş x 10 mikrogr/L) değerlendirilmiştir. Yaşa göre ayarlanmış D-dimer değerine sahip hastalar pulmoner BT anjiyografi çekilmeden ve tedavi edilmeden 3 aylık bir süre boyunca takip edilmişlerdir [86]. Çalışmada 75 yaş ve üzeri 766 hasta arasından 673'ü yüksek olmayan klinik olasılığa sahipti. Yaşa göre ayarlanmış ("standart" 500 µg/L yerine) D-dimer eşik değerinin kullanılması, ek yanlış negatif sonuçlar olmaksızın PTE'nin dışlanabildiği hasta sayısını %6,4'ten %30'a çıkardı [86].

YEARS çalışmasında, Wells skorundan 3 tanesi kullanılarak (DVT bulgularının varlığı, hemoptizi, PTE'nin en olası tanı olması) hastanın klinik olasılığına karar verildi ve D-dimer cutt-off değeri klinik olasılığına göre ayarlandı. Bu klinik maddelerden herhangi biri olmayan hastalarda D-dimer seviyeleri <1000

ng/mL ve bir veya daha fazla klinik maddesi olan ve D-dimer seviyeleri <500 ng/mL olan hastalarda PE dışlanmış kabul edildi. Diğer tüm hastalara pulmoner BT anjiyografi çekildi. Başlangıçta PTE dışlanan ve tedavi edilmeyen 2946 hastanın (%85) 3 aylık takip sırasında 18'ine [%0.61, %95 güven aralığı (CI) %0,36-0,96] semptomatik VTE tanısı kondu [60]. Bu çalışmayla daha az hastaya pulmoner BTA çekilmiş ve çekilmeyenler de güvenle dışlanmıştır.

Klinik olasılığa göre ayarlanmış D-dimer (PEGeD) çalışmasında PTE şüphesi olan 2017 ayaktan hasta dahil edilmiştir. Çalışmada klinik olasılığı düşük (Wells skoruna göre hesaplanmıştır) ve D-dimer düzeyi <1000 ng/mL olan hastalara ve klinik olasılığı orta ve D-Dimer düzeyi <500 ng/mL olan hastalara pulmoner BT anjiyografi çekilmemiş ve antikoagülasyon uygulanmamıştır. Diğer tüm hastalara ise görüntüleme yapılmıştır. Üç aylık takip sırasında, klinik olasılığı düşük veya orta düzeyde artı olarak negatif D-dimer (sırasıyla <1000 ng/mL ve <500 ng/mL) düzeyi olan hiçbir hastada (%95 CI: güven aralığı) semptomatik venöz tromboembolizm (VTE) gelişmemiştir [87]. Bu çalışmanın sonuçları da YEARS çalışması ile benzer sonuçlara sahiptir.

D-dimer seviyeleri normal bir gebelik süresince artar ve doğum sonrası yavaş yavaş düşer [88]. Gebelik ve lohusalık sırasında D-dimer düzeylerinin yorumlanması, bu ortamda normal referans aralıklarının olmaması nedeniyle karmaşıktır. Bu nedenle D-dimer seviyeleri, gebelikte venöz tromboembolizm (VTE) tanısında sınırlı kullanıma sahiptir. PTE şüphesi olan 37 gebe kadından oluşan geriye dönük gözlemsel bir seride, ventilasyon / perfüzyon (V/Q) taraması ile karşılaştırıldığında, immünotürbidimetrik test (<500 ng/mL) ile değerlendirilen D-dimer tahmini sensitivitesi %73, spesifitesi %15'dir [89]. Yani gebelikte D-dimer ne tanı koydurur ne de tanıyı güvenli bir şekilde dışlatır.

Pulmoner emboli şüphesi olan gebe kadınları içeren prospektif bir çalışmada, hastalar YEARS algoritmasının 3 kriteriyle değerlendirilmiş ve D- dimer düzeyi ölçülmüştür. YEARS algoritmasına ek olarak derin ven trombozu semptomları olan kadınlara kompresyon ultrasonografisi de çekildi. Sonuçlar pozitifse (yani, bir pıhtı mevcutsa), pulmoner BT anjiyografi yapılmadı ve direkt tedavi başlandı. Pulmoner embolinin dışlanmadığı tüm hastalara pulmoner BT anjiyografi yapıldı [90]. Toplam 510 kadın çalışmaya alındı., Bu hastaların 12'si (%2,4)

dışlandı. Başlangıçta 20 hastada (%4,0) pulmoner emboli tanısı kondu. Takip sırasında 1 hastada popliteal derin ven trombozu teşhis edildi (%0,21; %95 güven aralığı [CI], 0,04 ila 1,2); hiçbir hastada pulmoner emboli yoktu. 195 hastada BT pulmoner anjiyografi endike olmadığından kaçınıldı (%39; %95 CI, 35-44) [90]. Algoritmanın etkinliği gebeliğin ilk trimesterinde en yüksek ve üçüncü trimesterde en düşüktü. Çalışmaya ilk trimesterde başlayan hastaların %65'inde ve üçüncü trimesterde çalışmaya başlayan hastaların %32'sinde pulmoner BT anjiyografiden kaçınılmış olduğu belirtildi [90].

Yapılan çalışmalarda trombüs yüküyle ve trombüs lokalizasyonu ile D-dimer testinin duyarlılığı arasında korelasyon olduğu görülmüştür[91]. Bir çalışmada, D-dimerin duyarlılığı subsegmental PTE'de %50 (%95 CI: %44-56) iken, daha proksimal PTE için %93 (%95 CI: %90-96) saptandı [92]. Bir başka çalışmada Galle ve arkadaşları >%50 perfüzyon kısıtlılığı olan ile < %30 perfüzyon kısıtlılığı olan hastaları karşılaştırmış ve median D-dimer konsantrasyonunun, perfüzyon kısıtlılığı az olanlarda daha az olduğu görülmüştür [93].

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

2.8.5. Kardiyak Troponinler

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 yapılabilir ancak Troponin C kalp kası ve düz kasta bulunabildiğinden ölçümü klinikte kullanılmamaktadır. Kardiyak troponinlerin miyozitten kana salınması miyokardiyal iskemi ve enfarkt ile ilgilidir [94].

Masif PTE'ye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir [2]. Bu alanlardan troponin salınımı artar. Artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir [95]. Başvuru sırasındaki yükselmiş plazma troponin konsantrasyonları, PTE'nin akut fazında daha kötü prognozla ilişkili olabilir. Bir

meta-analiz çalışmasında PTE şüpheli hemodinamik stabil hastalarda artmış troponin seviyesinin artmış mortaliteyle ilişkili olduğu görülmüştür [96].

2.8.6. Natriüretik Peptidler

Akut PTE'ye bağlı RV basıncı aşırı yüklenmesi artmış miyokardiyal gerilmeyle ilişkilidir; bu da B-tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal (NT) - proBNP'nin salınmasına yol açar. Bu nedenle, natriüretik peptidlerin plazma seviyeleri, akut PE'de RV işlev bozukluğunun ve hemodinamik bozulmanın ciddiyetini yansıtır [97]. 1132 hastalı bir meta-analiz çalışmasında PTE olan hastaların başvuru anında BNP ve NTproBNP'si yüksek konsantrasyonda olduğu saptanmış ve bu hastaların %10'unda erken ölüm riski, %23'ünde de olumsuz klinik sonuç riski olduğu belirtilmiştir [98].

Kardiyak troponinlere benzer şekilde, yükselmiş BNP veya NTproBNP konsantrasyonları, PTE'li normotansif hastalarda erken mortalite için düşük spesifite ve pozitif prediktif değere sahiptir. Ancak düşük BNP veya NT-proBNP seviyeleri, olumsuz bir erken klinik sonucu yüksek hassasiyet ve negatif tahmin değeri ile dışlayabilir [99]. Bu bağlamda, çok merkezli bir yönetim çalışmasında evde tedavi edilebilecek hastaları seçmek için <500 pg/mL NT-proBNP eşik değeri kullanılmıştır [100].

2.8.7. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, pulmoner arter basınçlarını ölçme olanağının yanı sıra sağ ventrikül boyutunu ve işlevini değerlendirme fırsatı da sağlayan etkili bir tanı aracıdır [101]. Ekokardiyografi, nispeten düşük bir maliyetle ve hasta için bilinen bir risk olmaksızın, yatak başında yapılabilir. Ekokardiyografi, hem hemodinamik durumun tekrarlayan bir şekilde ölçülmesi hem de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılabilecek noninvazif bir yöntemdir. Bu faydalara rağmen, akut PTE'li hastaların yalnızca %30-40'ı ekokardiyografik anormallikler gösterir [102]. Sağ ventrikül boyutu ve işlevi hakkında bilgi veren tek bir ekokardiyografik kriter yoktur. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre negatif prediktif değeri %40-50'dir; yani negatif bir ekokardiyografi bulgusu PTE'yi

dışlatmaz [103]. Öte yandan sağ ventrikül işlev bozukluğu diğer solunumsal ya da kardiyak problemlerle de ilişkili olabilir.

Transtorask ekokardiyografi (TTE) değerlendirmesinde, PTE'li hastaların %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu bulunur ve hastalığın risk sınıflandırması için faydalıdır [104]. Daha spesifik ekokardiyografik bulguların, önceden var olan kardiyorespiratuvar hastalık varlığında bile PTE için yüksek pozitif prediktif değeri koruduğu bildirilmiştir. Pulmoner ejeksiyon akselerasyon süresinin (sağ ventrikül çıkış yolunda ölçülür) <60 ms ile pik sistolik triküspit kapak gradiyenti <60 mmHg kombinasyonu (60/60 işareti) veya sağ ventrikül serbest duvarının sağ ventrikül apeksi ile karşılaştırıldığında depresif kasılması (McConnell işareti), PTE'yi düşündürür [105],[106]. Ancak bu bulgular PTE hastalarının ancak %12-20'sinde mevcuttur [104]. Sağ ventrikül basınç yükünü gösteren ekokardiyografik bulgular McConnel işaretini taklit edebilen sağ ventrikül enfarktına bağlı olan hipokinezi ve akineziden PTE'yi ayırt etmede yardımcı olur [107].

PTE hastalarında azalmış triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsyonu (TAPSE) da mevcut olabilir [108]. Doppler doku görüntüleme ve duvar gerilim değerlendirmesinden elde edilen RV fonksiyonunun ekokardiyografik parametreleri de akut PTE varlığından etkilenebilir (Tablo 2.11).

PE şüphesi olan hemodinamik açıdan stabil hastalarda rutin tanısal çalışmanın bir parçası olarak ekokardiyografik inceleme zorunlu değildir. Ancak PTE yüksek riskli ve hemodinamik unstabil hastalarda yatakbaşı ekokardiyografi sınıf 1C öneridir [23].

Ekokardiyografi hemodinamik olarak unstabil hastada şokun nedenini saptamak ve aort diseksiyonu, akut valvüler disfonksiyon, perikardiyal tamponad rejyonal ya da global sol ventrikül disfonksiyonu gibi PTE ayırıcı tanılarında da kullanılır [109].

PTE olası hemodinamik unstabil hastalarda eğer ekokardiyografik sağ ventrikül yüklenme bulgularından özellikle spesifik olan bulguları (60/60 bulgusu, McConnel bulgusu veya sağ kalpte trombüs) varsa ve acil pulmoner BT anjiyografi yapılması mümkün olmayan PTE için yüksek riskli ve başka olası tanısı olmayan bu hastalara acil reperfüzyon tedavisi verilmesini haklı çıkarır [109].

Tablo 2.11. Transtorasik ekokardiyografide PTE bulguları [23]

- Sağ ventrikül dilatasyonu (parasternal uzun aks)
- RV/LV oranı >1 ve McConnel bulgusu (4 boşluk bakıda)
- Düzleşmiş interventriküler septum (d-shape, parasternal kısa aks)
- VCI distansiyonu ve azalmış inspiratuar kollaps (subkostal bakı)
- 60/60 bulgusu
- Sağ kalpte mobil trombüs
- Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsyonu (TAPSE) (M-mode, <16 mm)
- Triküspit anulusda azalmış pik sistolik velosite (<9,5 cm/s)

2.8.8. Kompresyon Ultrasonografi (KUS)

PTE tanılı olguların çoğunda trombüs alt ekstremitte derin venleri ve nadiren de üst ekstremitte derin venleridir. Kompresyon ultrasonografinin proksimal semptomatik DVT için sensitivitesi >%90, spesifisitesi %95'dir [110]. KUS ile PTE hastalarının %30-50'sinde DVT olduğu görülmüştür [111]. PTE olası hastalarda proksimal DVT saptamanın antikoagülan tedaviyi başka test yapılmadan gerektirecek kadar yeterli bir gösterge olduğu düşünülmektedir [111].

PTE şüphesi durumunda, KUS basit bir dört noktalı muayene (bilateral inguinal ve popliteal fossa) ile sınırlandırılabilir. DVT için doğrulanmış tek tanı kriteri venin inkomplet kompresyonudur; akış ölçümleri güvenli değildir [111]. PTE için en yüksek pozitif prediktif değer proksimal KUS sonucudur [112]. KUS pulmoner BT anjiyografi kontraendikasyonu olan hastalarda da faydalıdır.

Acile servise başvuran ve olası PTE olan hemodinamik unstabil hastalarda ekokardiyografi ile kompresyon ultrasonografi spesifiteyi arttırabilir. Tam tersine, yapılan bir çalışmada ekokardiyogramda sağ ventrikül disfonksiyonu olmayan ve normal venöz ultrasonografisi olan hastalarda PTE yüksek negatif prediktif (%96) değerle dışlanmıştır [113].

2.8.9. Pulmoner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (PBTA)

Multi-dedektör pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTPA), PTE şüphesi olan hastalarda pulmoner vasküler yapıyı görüntülemeye tercih edilen yöntemlerin başında gelir. Pulmoner arterlerin subsegmental seviyeye kadar yeterli görüntülenmesini sağlar [114]. Multi-dedektör pulmoner BTA'nın PTE için sensitivitesi %83, spesifitesi %96 ve pozitif prediktif değeri %86 idi [115]. Pozitif prediktif değerler pulmoner emboli için; ana pulmoner veya lobar arterler için %97, segmental arterler için %68 ve subsegmental dal için %25 idi [115].

PIOPED II çalışmasında, pre-test klinik olasılığının, multi-dedektörlü pulmoner BTA'nın tahmin değeri üzerindeki etkisinin altını çizdi. PTE klinik olasılığı düşük veya orta olan hastalarda, negatif bir BTPA, PTE için yüksek bir negatif prediktif değere sahipti (sırasıyla %96 ve %89), ancak negatif prediktif değer, pre-test olasılığı yüksekse yalnızca %60 idi. Tersine, pozitif bir PBTA'nın pozitif prediktif değeri, orta veya yüksek klinik olasılığı olan hastalarda yüksek (%92-96), ancak düşük pre-test olasılığı olan hastalarda çok daha düşük (%58) idi [116]. Bundan dolayı klinisyenler PBTA ile hastanın kliniği arasında uyumsuzluk varsa ileri tetkike başvurulmalıdır.

Pulmoner BTA negatif prediktif değeri için yapılan bir meta-analizde pre-test olasılığı yüksek olan hastalar arasında tek başına bir tanı testi olarak VTE'yi güvenli bir şekilde dışlamak için yetersiz olabileceği sonucuna ulaşılmıştır [117].

Birkaç çalışma, PTE'yi dışlamak için bağımsız bir görüntüleme testi olarak PBTA'nun lehine kanıt sağlamıştır. Birlikte ele alındığında, mevcut veriler negatif bir PBTA sonucunun, düşük veya orta klinik PE olasılığı olan hastalarda PTE'nin dışlanması için yeterli bir kriter olduğunu göstermektedir. Öte yandan, negatif bir PBTA ve yüksek klinik olasılığı olan hastaların daha fazla araştırılması gerekip gerekmediği tartışmalıdır. Pulmoner BTA'nın güçlü-zayıf yanları ve radyasyon maruziyeti Tablo 2.12'de gösterilmiştir.

Tablo 2.12. Pulmoner BTA'nun güçlü-zayıf yanları ve radyasyon maruziyeti [23]

Güçlü Özellikleri	Zayıf Özellikleri	Radyasyon
Çoğu merkezde 24 saat ulaşılabilir Mükemmel doğruluk Prospektif yönetim çalışmalarında güçlü validasyonlar Düşük yetersiz sonuç oranı (%3-5) PTE dışlanırsa alternatif tanı sağlayabilir Kısa sonuçlanma süresi	Radyasyon maruziyeti İyodin kontrast maruziyeti - İyodin alerjisi ve hipertiroidizm - Gebe ve emzirenlerde risk - Ciddi böbrek yetmezliğinde kontraendike Kolay ulaşıldığı için aşırı kullanıma eğilimli PBTA'nun subsegmental PTE'deki klinik önemi bilinmiyor	Efektif doz 3-10 mSv Genç kadın meme dokusunda ciddi radyasyon maruziyeti var

mSv (milisievert); görüntüleme yapılan kişinin vücudundaki tüm organlara verilen radyasyon dozudur. Tek organ yada fetüs maruziyetinde mGy (miligrey) kullanılır (mSv:mGy). Örneğin akciğer grafisinde 0.1 mSv radyasyon maruziyeti vardır.

2.8.10. Akciğer Sintigrafisi

Önceden çok sık kullanılan akciğer sintigrafisi multidedektör pulmoner BTA'ların yaygınlaşması sonucu kullanımı azalmaya başlamıştır [2]. Planar ventilasyon / perfüzyon (V/Q) akciğer sintigrafisi, şüpheli PTE için yaygın bir tanı testidir. Perfüzyon sintigrafisi terminal arteriol ve diğer prekapiller damarlara kadar etkili olacak radyoaktif madde işaretli insan serum albümini enjeksiyonuna dayanan bir tekniktir [118]. Embolize olan alanlar perfüzyon taramasında soğuk alanlar (perfüzyon kusurları) olarak görülür [119]. Ancak emboli dışında; pulmoner arterlerin tümör ya da granülomla oklüzyonu yada damar invazyonu, amfizem, interstisyel fibrozis, bronşiektazi, pnömonik konsolidasyon ve atelektazi, lokalize bronşial oklüzyon, vaskülit, arterio-venöz malformasyon gibi sebeplerle de perfüzyon kusurları olabilir [120]. Perfüzyon taraması; xenon-133, kripton-81, teknesyum 99m işaretli aerosoller, teknesyum 99m işaretli karbon mikropartikülleri (teknogaz) kullanılan ventilasyon taramalarıyla kombine edilince testin spesifitesi

artar. Akut PTE’de hipoperfüze segmentlerde ventilasyonun normal olması beklenir (mismatch) [23].

Daha düşük radyasyon ve kontrast madde prosedürü olan V/Q taraması, tercihen klinik olasılığı düşük ve normal göğüs röntgeni olan hastalarda, genç (özellikle kadın) hastalarda, gebelerde, kontrast maddeye bağlı anafilaksi öyküsü olan hastalarda ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılır [119].

Planar akciğer taraması sonuçları sıklıkla PIOPED çalışmasında belirlenen kriterlere göre sınıflandırılır [121]. Ancak bu kriterler tartışma konusu olmuş ve revize edilmiştir (Tablo 2.13) [122].

Tablo 2.13. Revize edilmiş PIOPED II kriterlerine göre V/Q sintigrafisi sınıflandırması [123].

Pulmoner emboli mevcut (yüksek olasılıklı tarama)
İki veya daha fazla segmentte V/Q uyumsuzluğu (mismatch)
Pulmoner emboli yok (normal tarama)
1. Segmental olmayan perfüzyon anormallikleri: kardiyomegali veya hilumun genişlemesi, hemidiyaframın yükselmesi, kostofrenik açı efüzyonu ve her iki akciğerde de başka bir perfüzyon defekti olmaksızın lineer atelektazi
2. Karşılık gelen radyografik lezyondan daha küçük perfüzyon defekti
3. İki yada daha fazla eşleşen (match) V/Q defektiyle beraber normal bölgesel göğüs radyografisi ve diğer akciğer alanlarında normal perfüzyon olması
4. 1-3 küçük segmental perfüzyon defekti (segmentin <%25)
5. Tek bir segmentle sınırlı orta veya üst akciğer zonunda soliter üçlü eşleşmiş defekt (göğüs radyografisindeki eşleşen opasite ile eşleşen (match) bir V/Q defekti olarak tanımlanır)
6. Stripe (şerit) işareti (bir perfüzyon defekti ile bitişik plevral yüzey arasında perfüze edilmiş akciğer dokusu şeridi; en iyi tanjansiyel bir görünümde görülür)
7. Her iki akciğerde de başka bir perfüzyon defekti olmaksızın plevral boşluğun üçte biri veya daha fazlasında plevral efüzyon
Tanısal olmayan tarama
Diğer tüm bulgular

Prospektif klinik çalışmaları, normal perfüzyon taraması olan hastalarda antikoagülan tedaviyi bırakmanın güvenli olduğunu ileri sürdü. Bu öneri, V/Q taramasını BTPA ile karşılaştıran randomize bir çalışma ile doğrulandı [124]. PIOPED II çalışmasından bir analiz, yüksek olasılıklı bir V/Q taramasının PTE'yi doğrulayabileceğini öne sürse de, diğer kaynaklar, yüksek olasılıklı bir akciğer taramasının pozitif prediktif değerinin, düşük klinik olasılığı olan hastalarda PTE'yi doğrulamak için yeterli olmadığını öne sürüyor [123],[125].

Akciğer grafisi normal olan hastalarda sadece bir perfüzyon taraması yapmak kabul edilebilir; bu durumda herhangi bir perfüzyon kusuru bir uyumsuzluk (mismatch) olarak kabul edilecektir. Tanısal olmayan taramaların yüksek sıklığı testin sınırlamasıdır çünkü daha ileri tanısal testlerin gerekliliğini gösterir. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için çeşitli stratejiler (klinik olasılığın dahil edilmesi) önerilmiştir. PISA-PED (Akut Pulmoner Emboli Teşhisi Prospektif Araştırma Çalışması) çalışmasında hastalar görüntüleme yapılmadan önce klinik olasılıklarına göre ayrılır sonrasında perfüzyon taraması (ventilasyon taraması olmadan) ve akciğer grafisi beraber değerlendirilerek sınıflandırma yapılır [126]. Ancak yapılan çalışmalarda PISA-PED'in sensitivitesinin PTE'yi dışlamak için çok düşük olduğu ve pulmoner BTA'dan daha az güvenli olduğu görülmüştür [125],[127].

Birkaç çalışmada tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntülemesinde, düşük doz BT ile veya BT'siz veri ediniminin, tanısal olmayan taramaların oranını %0,5'e kadar düşürebileceğini ileri sürmektedir [128],[129]. Çoğu çalışmada SPECT için PTE tanı kriteri olarak ventilasyon kusuru olmayan bir veya iki subsegmental perfüzyon kusuru olarak tanımlanmıştır [130]. SPECT görüntüleme tekniği için ileriye dönük validasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır. Planar V/Q sintigrafisi ve SPECT'in güçlü-zayıf yanları ve radyasyon maruziyeti Tablo 2.14'te gösterilmiştir.

Tablo 2.14. Planar V/Q sintigrafisi ve SPECT’in güçlü-zayıf yanları ve radyasyon maruziyeti

	Güçlü Özellikleri	Zayıf Özellikleri	Radyasyon
Planar V/Q	Kontraendikasyonu neredeyse yok Nispeten ucuz Prospektif yönetimsel sonuç güçlü çalışmalarında validasyon var	Tüm merkezlerde yok Yorumlamada gözlemciler arasında değişkenlik var Sonuçlar olasılık oranı olarak raporlanır Vakaların %50’si non-diagnostik PTE dışlanırsa alternatif tanı sağlamaz	Pulmoner BTA’dan daha az Efektif doz 2 mSv (milisievert)
SPECT	Kontraendikasyonu neredeyse yok Tanısal olmayan test oranı en az (<%3) Mevcut veriler göre yüksek doğruluk İkili yorumla (PTE var-yok)	Teknikler değişken Tanı kriterleri değişken PTE dışlanırsa alternatif tanı sağlamaz Validasyon çalışmaları yok	

2.8.11. Pulmoner Anjiyografi

Yıllardır pulmoner anjiyografi, akut PTE’nin teşhisi veya dışlanması için “altın standart” idi, ancak daha az invaziv pulmoner BTA benzer tanısal doğruluk sağladığından artık nadiren yapılmaktadır [131]. Akut PTE pulmoner arterdeki dolum defekti ya da pulmoner arterin ampütasyonu olarak görülür [132]. Subsegmental arterler içinde 1-2 mm kadar küçük trombüsler, dijital çıkarma anjiyografisi ile görselleştirilebilir, ancak bu seviyede önemli ölçüde gözlemciler arası değişkenlik vardır [133].

1111 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada pulmoner anjiyografi işlemine bağlı %0,5 mortalite, %1 major non-fatal komplikasyon ve %5 minör komplikasyon görülmüştür [134]. Ölümünün çoğu, unstabil hemodinamisi olan veya solunum yetmezliği olan hastalarda meydana geldi [134]. Hemodinamisi unstabil olan hastalarda kontrast madde miktarı azaltılmalı ve seçici olmayan enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır [135].

2.8.12. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

Bu teknik ile renal bozukluğu olan, iyot alerji öyküsü olan hastalarda BTA'ya alternatif olarak görüntüleme yapılabilir [136]. Radyasyon maruziyeti olmaması nedeniyle gebelerde kontrast maddesiz olan türü [136] ya da gadolinyum yerine ferumoksitol (gebe anemisi tedavisinde kullanılır) kullanılabilir [137].

Testin maliyetli olması, kontrast alerjisi, hastaların çekim esnasında 13-20 sn nefesini tutma zorunluluğu (küçük yaş ve yaşlı hastalarda), uzun çekim süresinden doğan hareket artefatları, deneyimli rapor okuyuculara ihtiyaç duyulması ve donanımlı MRA cihazlarına ihtiyaç duyulması gibi sorunlar testin zayıf yanlarıdır [136]. Bunun yanında, büyük ölçekli çalışmaların sonuçları, bu tekniğin umut verici olmasına rağmen, düşük duyarlılığı, sonuçsuz MRA taramalarının yüksek oranı ve çoğu acil durumda düşük kullanılabilirliği nedeniyle klinik uygulamaya henüz hazır olmadığını göstermektedir [138].

2.9. Pulmoner Embolide Tanı Stratejileri

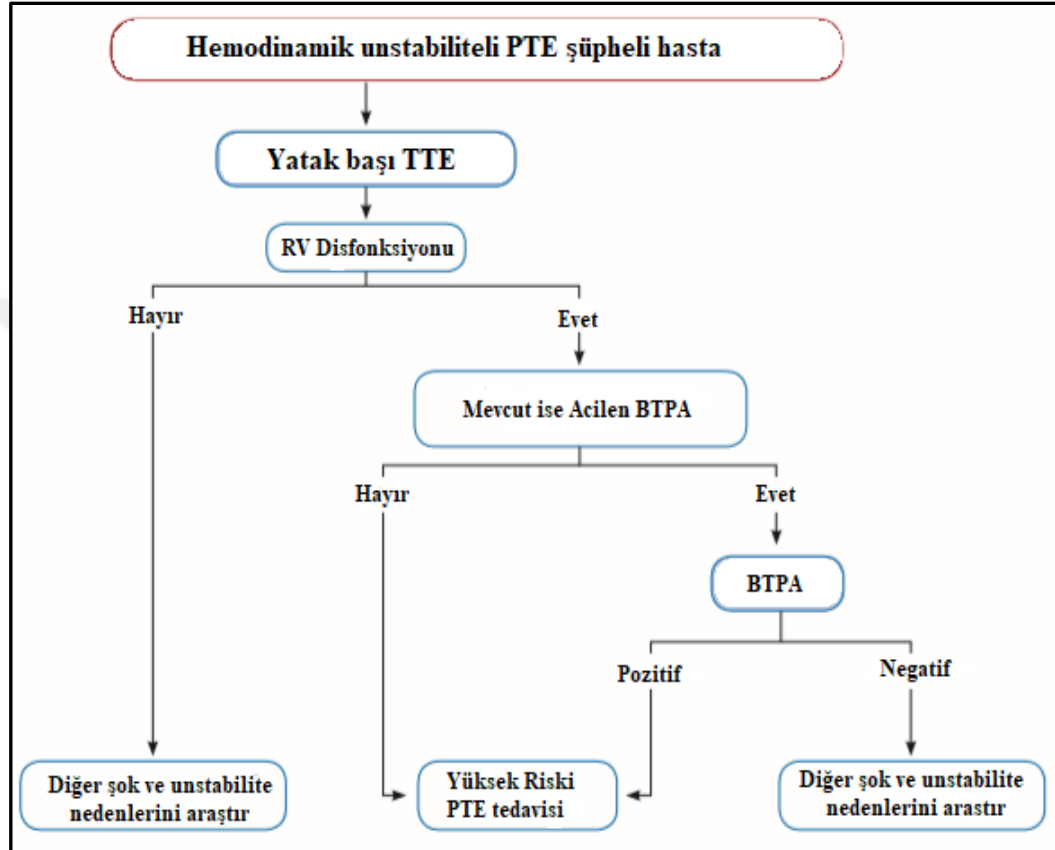
PE teşhisi için klinik değerlendirme, plazma D-dimer ölçümü ve görüntüleme testlerinin çeşitli klinik değerlendirme kombinasyonları önerilmiş ve validasyonu yapılmıştır. Bu stratejiler, acil servise başvuran veya hastanede yatan PE şüpheli hastalarda test edilmiştir [53]. Kanıta dayalı tanı stratejilerine bağlı kalmadan antikoagülasyonun kesilmesi, 3 aylık takipte VTE epizodlarında ve ani kardiyak ölüm sayısında önemli bir artış ile ilişkilendirildi [139].

2.9.1. Hemodinamik Unstabilitenin Eşlik Ettiği PTE Şüphesi

Klinik olasılık genellikle yüksektir ve ayırıcı tanı kardiyak tamponad, akut koroner sendrom, aort diseksiyonu, akut kalp kapak disfonksiyonu ve hipovolemiyi içerir. Bu hastalarda en yararlı başlangıç testi akut sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterebileceği için yatak başı transtorasik ekokardiyografidir. Oldukça unstabil bir hastada, RV disfonksiyonunun ekokardiyografik kanıtı, daha fazla test yapılmadan hemen reperfüzyonu başlatmak için yeterlidir [23]. Bu kararı, sağ kalp trombüsünün (nadir) görülmesi güçlendirilebilir [140],[141].

Yardımcı yatak başı görüntüleme testleri, özellikle sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda pulmoner arter ve ana dallarındaki trombüsün doğrudan

görüntülenmesine izin verebilen TÖE'yi (transözefagial ekokardiyografi) içerir [23]. Hipoksemik hastalarda TÖE dikkatli yapılmalıdır. Ayrıca, yatak başı KUS proksimal DVT'yi tespit edebilir. Destekleyici tedavi kullanılarak hasta stabilize edilir edilmez, pulmoner BTA ile nihai tanı doğrulaması aranmalıdır (Şekil 2.5).



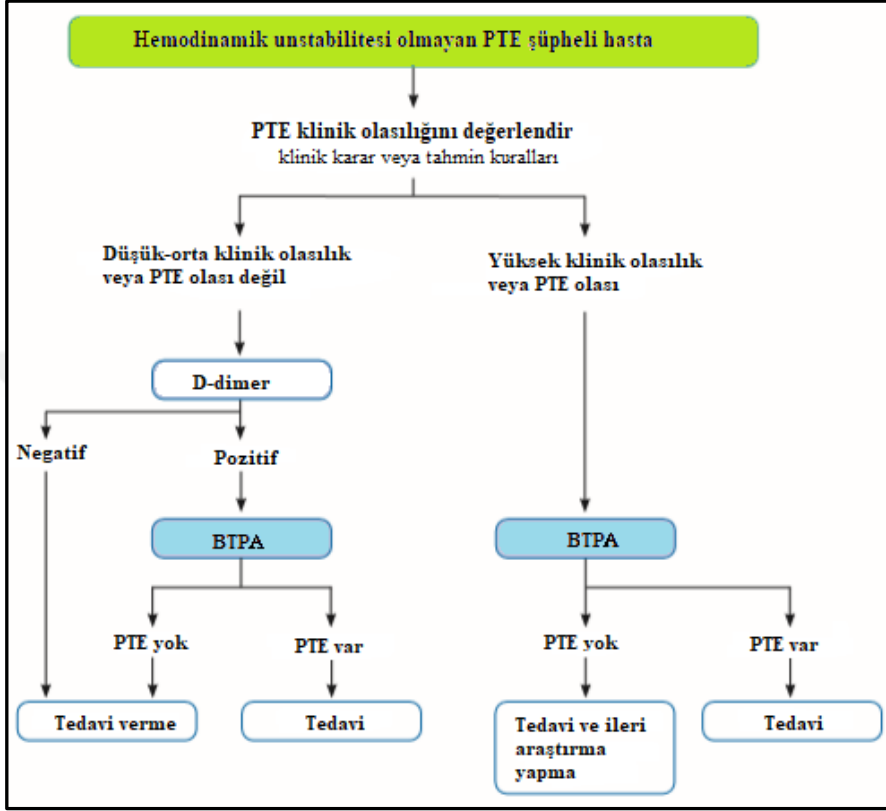
Şekil 2.5. Hemodinamik instabilite PTE şüpheli hastada tanı algoritmi [23] (PTE: pulmoner tromboembolizm, TTE: transtorasik ekokardiyografi, RV: sağ ventrikül, BTPA: bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi)

2.9.2. Hemodinamik Unstabilitenin Eşlik Etmediği PTE Şüphesi

Plazma D dimeri ölçümü acil servise başvuran hastalarda, klinik olasılığın değerlendirilmesinden sonraki mantıksal ilk adımdır ve ayakta tedavi gören hastaların %30'unda PTE'nin dışlanmasına izin verir [23]. D-dimer, düşük negatif prediktif değer nedeniyle PTE klinik olasılığı yüksek olan hastalarda ölçülmemelidir [142].

Çoğu merkezde, multi dedektörlü PBTA, yüksek D-dimer seviyesine sahip hastalarda ikinci basamak test iken klinik PTE olasılığı yüksek hastalarda birinci

basamak testtir [23]. Klinik olasılığı yüksek olan hastalarda da PBTA için yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir ancak çok nadir görülür ve bu hastalarda 3 aylık VTE riski düşüktür [143].



Şekil 2.6. Hemodinamik instabilitesi olmayan PTE şüpheli hastada tanı algoritması [23] (**PTE**: pulmoner tromboemboli, **BTPA**: bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi)

2.10. Pulmoner Emboli Şiddet Skorlaması

PE şiddeti ve PE ile ilişkili erken ölümü değerlendirmek için hastanın klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularına ek olarak, hastanın genel mortalite riskini ve erken sonucunu değerlendirmek için agrevasyon şartları ve komorbidite ile ilgili temel parametreler gereklidir. PE şiddeti ve komorbiditeyi birleştiren klinik skorlar arasında Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) (Tablo 2.15) bugüne kadar en kapsamlı şekilde validasyonu yapılmış olandır[144]. PESI'nin temel gücü, 30 günlük mortalite için düşük riskli hastaların güvenilir bir şekilde tanımlanmasında yatmaktadır (PESI sınıf I ve II). Bir randomize çalışma, akut PE'nin evde tedavisine karar vermek için düşük bir PESI skoru kullandı [145].

11 farklı değişkeni içeren orijinal PESI skoru karmaşık olarak düşünülmüş; basitleştirilmiş versiyonu (sPESI, Tablo 2.15) geliştirilmiş ve valide edilmiştir [146]. Eşlik eden DVT tanısı, akut PE'den sonraki ilk 3 ay içinde bağımsız olarak ölümle ilişkili bir advers prognostik faktör olarak tanımlanmıştır [147].

Tablo 2.15. PESI (Pulmoner Emboli şiddet indeksi) ve basitleştirilmiş PESI (sPESI) (CI: güven aralığı)

Parametre	Orijinal Versiyon (Puan)	Basitleştirilmiş Versiyon (Puan)
Yaş	Yıl	1 puan (> 80 yaş üzeri)
Erkek Cinsiyet	+10	-
Kanser	+30	1
Kronik Kalp Yetmezliği	+10	1
Kronik Akciğer Hastalığı	+10	-
Nabız Hızı; ≥ 110 /dk	+20	1
Sistolik Kan Basıncı; <100 mmHg	+30	1
Solunum Hızı; > 30 /dk	+20	-
Vücut Isısı; $<36^{\circ}\text{C}$	+20	-
Değişen Bilinç Durumu	+60	-
Arteriyel Oksihemoglobin Satürasyonu $< \%90$	+20	1
Risk sınıflaması		
Sınıf I: <65 puan çok düşük risk (30 günlük mortalite $\%0-1,6$) Sınıf II: $66-85$ puan düşük risk (30 günlük mortalite $\%1,7-3,5$)		0 puan: 30 günlük mortalite riski $\%1$ (CI: $\%95, 0,0-2,1$)
Sınıf III: $86-105$ puan orta risk (30 günlük mortalite $\%3,2-7,1$) Sınıf IV: $106-125$ puan yüksek risk (30 günlük mortalite $\%4,0-11,4$) Sınıf V: >125 puan çok yüksek risk (30 günlük mortalite $\%10,0-24,5$)		≥ 1 puan: 30 günlük mortalite riski $\%10,9$ (CI: $\%95, 8,5-13,2$)

2.11. Prognostik Değerlendirme ve Risk Sınıflaması

Akut PE'nin risk değerlendirmesi, şüphe duyulup tanısal çalışmanın başlatılmasıyla başlar. Bu erken aşamada, yüksek riskli PE'si olan (şüpheli) hastaları belirlemek çok önemlidir (Tablo 2.16). Bu hastaların acil reperfüzyon tedavisine yönlendirilmesi gerekir. Yüksek riskli PE'li hastalarda acil tedavi kararları için kardiyak troponinler veya natriüretik peptitler gibi laboratuvar

biyobelirteçlerinin test edilmesi gerekli değildir. Başvuru anında hemodinamik instabilitenin olmadığı durumlarda erken taburculuk, hastaneye yatış ve monitorizasyon açısından risk sınıflaması önerilir (Tablo 2.17).

Orijinal PESI ve sPESI akut PE epizodunun şiddetinin temel göstergelerini ağırlaştırıcı koşullar ve hastanın komorbiditesi ile bütünleştirdiğinden, bugüne kadar en kapsamlı şekilde doğrulanmış ve en yaygın olarak kullanılan klinik puandır. Genel olarak, sınıf I II PESI veya 0 sPESI, düşük riskli PE için güvenilir bir öngörücüdür.

Klinik parametrelere ek olarak, orta risk grubundaki hastalar, hem RV işlev bozukluğu (TTE ve BTPA ile) hem de dolaşımda yüksek kardiyak biyobelirteç seviyeleri (özellikle bir pozitif kardiyak troponin testi) gösteren hastalar orta-yüksek risk kategorisinde sınıflandırılır. bu vakalarda hemodinamik dekompanseman veya kollapsın erken tespitine ve sonuç olarak kurtarma reperfüzyon tedavisine olan ihtiyacın erken tespitine izin vermek için yakın izleme önerilir [148].

RV'nin normal görüldüğü (ekokardiyografi veya BTPA) ve/veya normal kardiyak biyobelirteç seviyelerine sahip olan hastalar orta-düşük risk kategorisine aittir.

Tablo 2.16. Hemodinamik instabilite tanımı (akut yüksek riskli PTE)

Kardiyak Arrest	Obstrüktif Şok	Persistan Hipotansiyon
Kardiyopulmoner resusitasyon ihtiyacı	SKB <90 mmHg ya da sıvı tedavisine rağmen ≥ 90 mmHg ulaşmak için vazopressör ihtiyacı	15 dakikadan uzun süren ve yeni başlayan aritmi, hipovolemi veya sepsisin neden olmadığı SKB <90 mmHg veya SKB düşüşü ≥ 40 mmHg
	End-organ hipoperfüzyonu (mental durumda değişiklik, soğuk, nemli cilt, oligüri / anüri, serum laktatında artış)	

SKB: sistolik kan basıncı

Tablo 2.17. Pulmoner emboli şiddeti ve erken (hastanede veya 30 gün içinde) ölüm riskinin sınıflandırılması [23]

Erken mortalite riski		Risk Belirteçleri			
		Hemodinamik instabilite	PE klinik parametreleri ve/veya komorbidite: PESI class 3–5 ya da sPESI ≥ 1	RV disfonksiyonu (TTE veya BTPA)	Artmış kardiyak troponin
Yüksek (masif-AHA)		+	+	+	+
Orta (Submasif-AHA)	Orta-yüksek	-	+	+	+
	Orta-düşük	-	+	Biri pozitif ya da ikisi negatif	
Düşük		-	-	-	Değerlendirme opsiyonel, değerlendirilirse negatif

PE:pulmoner emboli, RV:sağ ventriklül, TTE:transtorasik ekokardiyografi, BTPA:bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

Tablo 2.17; 2019 ESC (Avrupa Kardiyoloji Derneği) kılavuzundan alınmıştır, yüksek riskli ve orta risk sınıfı AHA (Amerikan Kardiyoloji Derneği) kılavuzunda sırasıyla masif ve submasif olarak adlandırılırken düşük risk adlandırması iki kılavuzda da ortaktır [5].

Hemodinamik instabilite ile beraber BTPA ile PE'nin doğrulaması ve/veya TTE'de RV işlev bozukluğunun kanıtı, bir hastayı yüksek riskli PE kategorisine sınıflandırmak için yeterlidir. Bu durumlarda, ne PESI' nin hesaplanması ne de troponinlerin veya diğer kardiyak biyobelirteçlerin ölçülmesi gerekli değildir.

RV disfonksiyonu veya yüksek kardiyak biyobelirteç seviyeleri, hesaplanan PESI I II veya sPESI 0 olmasına rağmen mevcut olabilir [149]. PE'nin yönetimi için bu tür tutarsızlıkların etkileri tam olarak anlaşılan kadar, bu hastalar orta risk kategorisinde sınıflandırılmalıdır [23].

2.12. Tedavi Yaklaşımı

2.12.1. Genel Destek Tedavisi

Hipoksemi, şiddetli PE'nin özelliklerinden biridir ve çoğunlukla ventilasyon ve perfüzyon arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır. $\text{SaO}_2 < 90$ olan hastalarda ilave oksijen uygulaması endikedir. Konvansiyonel oksijen tedavisine dirençli olan vakalarda patent foramen ovale ya da atrial septal defekt sağdan sola şant düşünülebilir [150]. Aşırı instabil hastalarda yüksek akımlı oksijen (örneğin high flow nazal kanül) ve mekanik ventilasyon (invaziv ve non invaziv) gibi oksijenasyon teknikleri de kullanılabilir [151]. RV yetersizliği olan hastalar sıklıkla hipotansiftir ve dolayısıyla anestezi indüksiyonu, entübasyon veya pozitif basınçlı ventilasyon sırasında şiddetli hipotansiyon gelişimine oldukça duyarlıdır. Sonuç olarak, entübasyon yalnızca hasta non-invaziv ventilasyonu tolere edemiyorsa veya non-invaziv teknikler yetersizse yapılmalıdır [23]. Entübe edilen hastada intratorasik basıncı arttırmamak ve kardiyak outputu kötüleştirmemek adına inspirasyon sonu plato basıncı $< 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ ve tidal hacim ortalama 6 ml/kg (ideal kilo) olmalıdır [23].

Eğer hastanın santral venöz basıncı düşükse akut PE'de ılımlı sıvı ($500 \text{ mL} \geq$) yüklenmesi kullanılabilir [152]. Ancak sıvı yüklenmesi RV duvarında aşırı gerime ve kardiyak outputda bir azalmaya neden olabilir [153]. IVC'nin (vena cava infeior) ultrason görüntülemesiyle (akut yüksek riskli PE durumunda küçük ve/veya kollaps durumunda IVC, düşük hacim durumunu gösterir) veya alternatif olarak santral venöz basınç monitörizasyonu ile santral venöz basıncın değerlendirilmesi volüm yüklemesine rehberlik edebilir [23].

Farmakolojik, cerrahi veya girişimsel reperfüzyon tedavisine paralel olarak (veya beklerken) vazopresör kullanımı sıklıkla gereklidir. Norepinefrin ($0.2\text{-}1.0 \mu\text{gr/kg/dk}$), PVR'de (pulmoner vasküler rezistans) bir değişikliğe neden olmadan ventriküler sistolik etkileşim ve koroner perfüzyonda bir iyileşme sağlayarak sistemik hemodinamiyi düzeltir [154]. Vazopressör kullanımı kardiyojenik şoktaki hastalarda sınırlı olmalıdır. Küçük bir vaka serisinin sonucuna göre dobutamin ($2\text{-}20 \mu\text{gr/kg/dk}$); PE'si olan düşük kardiyak indeksi ve kan basıncı normal olan hastalarda düşünülebilir ancak kardiyak indeksin artması tıkalı olmayan

damarlardaki kan akışını arttırarak ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğunu arttırabilir [155].

2.12.2. Antikoagülan Tedavi

2.12.2.1. Parenteral antikoagülasyon

Yüksek veya orta klinik olasılığı olan hastalar tanı testlerinin sonuçlarını beklerken antikoagülasyon başlatılmalıdır. Bu genellikle subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinuxs veya intravenöz (IV) fraksiyone olmayan heparin (UFH) şeklindedir (Tablo 2.18). DMAH ve fondaparinuxs, PE’de ilk antikoagülasyon için UFH’ye tercih edilir, çünkü bunlar majör kanama ve heparinle indüklenen trombositopeni riski daha düşüktür [156]. DMAH ve fondaparinuxs, anti-Xa düzeylerinin rutin izlenmesine ihtiyaç duymaz [23].

Tablo 2.18. DMAH ve fondaparinuxs dozları

	Dozaj	Süre
Enoksaparin	1 mg/kg	12 saatte bir
	1.5 mg/kg	Günde bir
Tinzaparin	175 U/kg	Günde bir
Deltaparin	100 U/kg	12 saatte bir
	200 U/kg	Günde bir
Fondaparinuxs	5 mg (<50 kg) 7.5 mg (50-100 kg) 10 mg (>100 kg)	Günde bir

UFH’nin kullanımı günümüzde reperfüzyon tedavisinin gerekli olacağı aşikar hemodinamik dekompanzasyonu olan veya hemodinamik instabilitesi olan hastalarla sınırlıdır [23]. UFH ayrıca ciddi böbrek yetmezliği [kreatinin klirensi (CrCl) $\leq$ 30 mL/dk] veya şiddetli obezite olan hastalar için önerilir [23]. DMAH, CrCl 15-30 mL/dk olan hastalarda reçete edilirse, uyarlanmış bir dozlama şeması kullanılmalıdır. UFH 80 IU/kg IV bolus (max 10000 IU) ardından 18 IU/kg/sa (max 2000 IU) infüzyon şeklinde uygulanır [157]. UFH’nin dozu, 4-6 saatte bir ölçülen aktive parsiyel tromboplastin süresine göre ayarlanır (Tablo 2.19).

Tablo 2.19. Ayarlanmış fraksiyone olmayan heparin dozu [23][157]

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı	Doz değışikliğı
<35 sn (<1.2 x kontrol)	80 U/kg bolus, infüzyon hızı 4 U/kg/sa arttır
35-45 sn (1.2-1.5 x kontrol)	40 U/kg bolus, infüzyon hızı 2 U/kg/sa arttır
46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Değişiklik yok
71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 U/kg/sa azalt
>90 sn (> 3.0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 sa durdur, sonra hızı 3 U/kg/sa azalt

2.12.2.2. Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar (YOAK)

Yeni nesil oral antikoagülanlar aktive koagülasyon faktörlerini direkt inhibe eden küçük moleküllerdir. Dabigatran trombini; rivaroksaban, edoksaban ve apiksaban faktör Xa'yı inhibe eder (Tablo 2.20). Öngörülebilir biyoyararlanımları ve farmakokinetikleri nedeniyle, YOAK'lar rutin laboratuvar izleme olmaksızın sabit dozlarda verilebilir. Vitamin K antagonistleriyle (VKA) karşılaştırıldığında diğer ilaçlarla etkileşimleri çok azdır [158].

VTE tedavi çalışmalarında hafif orta derecede renal hasarı olan (CrCl 30-60 ml/dk) hastalarda dabigatran, rivaroksaban ve apiksabanda doz azaltılmazken edoksabanda 30 mg (normal doz 60 mg/gün) verilmiştir. Bu çalışmada CrCl <25 ml/dk olan hastalar apiksaban test çalışmalarının dışında tutulurken CrCl <30 mL/dk olan hastalar rivaroksaban, edoksaban ve dabigatranı araştıranların dışında tutulmuştur.

Akut VTE tedavisi ile ilgili Faz III çalışmalarında ilk 6 aydan sonra uzatılmış tedavide DMAH ile VKA kombinasyonuna kıyasla YOAK'ların semptomatik veya mortal VTE rekürrensini daha düşük olmadığını ancak fatal kanama oranlarını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür [159].

Tablo 2.20. Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar (YOAK) [23][160]

	Apiksaban	Dabigatran	Edoksaban	Rivaroksaban
Hedef	Faktör Xa	Faktör IIa	Faktör Xa	Faktör Xa
Pik etki	1-2 sa	1-3 sa	1-2 sa	2-4 sa
Yarılanma süresi	8-14 sa	14-17 sa	5-11 sa	7-11 sa
Renal eliminasyon	%27	%80	%50	%33
Kontraendikasyon ya da önerilmeyen durumlar	- CrCl <15 ml/dk - Şiddetli karaciğer yetmezliği ya da hepatik hastalıkla ilişkili koagülopati	- CrCl <30 ml/dk - CrCl <50 ml/dk ile birlikte P-gp tedavisi alanlar	- CrCl <15 ml/dk - Orta şiddetli karaciğer yetmezliği ya da hepatik hastalıkla ilişkili koagülopati	- CrCl <30 ml/dk - Orta şiddetli karaciğer yetmezliği ya da hepatik hastalıkla ilişkili koagülopati
Geri döndürücü ajan	Andeksanat	İdaricizumab	Andeksanat	Andeksanat
Doz	10 mg günde 2 kez (ilk 7 gün)	150 mg günde 2 kez	60 mg günde 1 kez	15 mg günde 2 kez (ilk 3 hafta)

2.12.2.3. Vitamin K antagonistleri

VKA'lar, 50 yılı aşkın süredir oral antikoagülasyonda altın standart olmuştur. VKA'lar kullanıldığında, en az 5 gün boyunca UFH, DMAH veya fondaparinux ile paralel olarak ve art arda 2 gün boyunca uluslararası normalize oran (INR) değeri 2.0-3.0 arası olana kadar sürdürülmelidir [23]. Varfarin genç (60 yaş >) ve ek hastalığı olmayan bireylerde 10 mg'lık tek dozda; yaşlı hastalarda ise 5 mg ve altı dozlarda başlanmalıdır [161]. Günlük doz, sonraki 5-7 gün içinde bakılan INR'ye göre ayarlanır ve hedef INR 2.0-3.0 arasındır [162]. Klinik parametrelere ek olarak kullanıldığında, farmakogenetik testler antikoagülasyon kontrolünü iyileştirir ve kanama riskinin azaltır, ancak tromboembolik olaylar veya mortalite riskini azaltmaz [163].

2.12.3. Reperfüzyon Tedavisi

2.12.3.1. Sistemik trombolitik

Trombolitik tedavi, tek başına UFH ile karşılaştırıldığında PE'li hastalarda pulmoner obstrüksiyon, PAP (pulmoner arter basıncı) ve PVR'de (pulmoner vasküler rezistans) daha hızlı iyileşmeye yol açar; ayrıca ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonunda bir azalma da olur [164]. Tedavide en çok fayda, semptom başlangıcından sonraki 48 saat içinde başlatıldığında gözlenir, ancak 6 ila 14 gün boyunca semptomları olan hastalarda da tromboliz yine yararlı olabilir [165]. Klinik instabilite ve RV işlev bozukluğunun devam etmesi başarısız tromboliz olarak değerlendirilir ve yüksek riskli PE'li hastaların %8'inde görülür [166].

Yüksek riskli PE'li hastaları içeren (ancak bunlarla sınırlı olmayan) tromboliz çalışmalarının bir meta-analizinde, mortalite ve tekrarlayan PE'nin kombine sonuçlarında önemli bir düşüş olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada %9,9'luk şiddetli kanama oranı ve %1,7'lik intrakraniyal kanama oranı da görülmüştür [167].

Sağ ventrikül disfonksiyonu ve yükselmiş troponin seviyeleri (orta riskli) PE'li normotansif hastalarda trombolitik tedavinin etkisi Pulmoner Emboli Tromboliz (PEITHO) çalışmasında araştırılmıştır [148]. Trombolitik tedavide hemodinamik dekompanseasyon ve kollaps riskinde önemli azalma görülmüş, ancak bu durum ciddi ekstrakraniyal ve intrakraniyal kanama riskinin artmasıyla paraleldir [148].

Tablo 2.21. Trombolitik rejim ve dozları [23]

Rejim	Dozlar
rtPA (rekombinant doku plazminojen aktivatörü)	100 mg 2 saatte 0,6 mg/kg 15 dk infüzyon (maksimum doz 50 mg)
Streptokinaz	250 000 IU yükleme dozu 30 dk, takibinde 100 000 IU/sa 12-24 sa
	1.5 milyon IU 2 saatte
Ürokinaz	4400 IU yükleme dozu 10 dk, takibinde 4400 IU/sa 12-24 sa
	3 milyon IU 2 saatte

Hızlandırılmış IV rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörünün (rtPA; 2 saatte 100 mg) uygulanması, birinci nesil trombolitik ajanların (streptokinaz ve ürokinaz) uzun süreli infüzyonlarına tercih edilir (Tablo 2.20). UFH, sürekli alteplaz infüzyonu sırasında uygulanabilir, ancak streptokinaz veya ürokinaz infüzyonu sırasında kesilmelidir [168]. Reteplase, dezmosteplaz, veya tenekteplaz da araştırılmıştır; şu anda, bu ajanların hiçbiri akut PE’de kullanım için onaylanmamıştır [23].

(Orta veya yüksek riskli) akut PE için erken trombolizin uzun dönem takipte klinik semptomlar, fonksiyonel sınırlama veya kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon üzerinde bir etkisi olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. PEITHO çalışmasında, uzun süreli klinik takipte hastaların %33’ünde başta dispne olmak üzere hafif kalıcı semptom mevcuttu [169]. Bununla birlikte düşük ve orta olasılığa sahip hastaların çoğunda yeni başlayan yada persistan pulmoner hipertansiyon ekokardiyografik takipte görülmüştür [169]. Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları, orta riskli PE’den sonra uzun vadeli sekelleri önlemek amacıyla trombolizin rolünü desteklememekle birlikte, klinik takibin sadece çalışma popülasyonunun %62’si için mevcut olması gerçeğiyle sınırlıdır [169].

Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları Tablo 2.22’de gösterilmiştir.

Tablo 2.22. Trombolitik mutlak ve göreceli kontrendikasyonları [23]

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

SKB: Sistolik kan basıncı

2.12.3.2. Perkütan katater ile tedavi

Mekanik reperfüzyon, bir kateterin pulmoner arterlere femoral yolla yerleştirilmesine dayanır. Mekanik fragmentasyon, trombüs aspirasyonu veya daha genel olarak trombüsün mekanik veya ultrason fragmentasyonunu sonrasında azaltılmış doz tromboliziyle birleştiren farmakomekanik bir yaklaşım için farklı kateter tipleri kullanılır.

Kateter bazlı embolektomi hakkındaki çoğu bilgi kayıtlardan ve vaka serilerindeki havuzlanmış sonuçlardan elde edilmiştir. Bu çalışmalarda bildirilen perkütan kateter bazlı tedavilerin genel prosedürel başarı oranları (hemodinamik stabilizasyon, hipoksinin düzeltilmesi ve hastaneden taburcu olmaya kadar sağkalım olarak tanımlanır) %87'ye ulaşmıştır; ancak, bu sonuçlar biasa bağlı olabilir [170].

2.12.3.3. Cerrahi embolektomi

Yüksek riskli (masif) pulmoner tromboembolizm (PTE) olgularında, kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi yapılamıyorsa veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamışsa ya da trombolitik tedaviye alınacak yanıt süresinin dahi beklenmesi mümkün olmayan, hemodinamik bozukluğu ileri düzeyde olan çok yüksek riskli bir olgu ise, cerrahi ya da kateter embolektomi endikasyonu vardır [2].

Akut PE'de cerrahi embolektomide aortik çapraz klempleme ve kardiyoplejik kardiyak arrest olmadan genellikle kardiyopulmoner baypas ve ardından iki ana pulmoner arterin kesilerek taze trombüsün çıkarılması veya absorpsiyonu ile gerçekleştirilir. Son raporlar, kalp arrest olan veya olmayan yüksek riskli PE'de ve seçilmiş orta riskli PE vakalarında olumlu cerrahi sonuçlar olduğunu göstermiştir [171].

1999-2013 yılları arasında New York eyaletinde PE tanısıyla hastaneye yatırılan 174.322 hasta arasında, birinci basamak tedavi olarak tromboliz (1.854 hasta) veya cerrahi embolektomi (257 hasta) yapılan hastalar arasında hayatta kalma ve nüks oranları karşılaştırıldı. Genel olarak, iki tip reperfüzyon tedavisi arasında 30 günlük mortaliteyle ilgili bir fark yoktu (sırasıyla %15 ve 13), ancak tromboliz, 30 günde daha yüksek strok ve yeniden müdahale riski ile ilişkilendirildi

[172]. Bununla birlikte, bu gözlemsel retrospektif çalışmada iki tedavi rastgele tahsis edilmemiştir ve ameliyat için sevk edilen hastalar seçilmiş olabilir [172].

Son deneyimler, özellikle kardiyopulmoner resüsitasyona ihtiyaç olan veya olmayan yüksek riskli PE'li hastalarda ECMO'nun (ekstrakorporal membran oksijenasyonu) cerrahi embolektomi ile birleştirilmesini desteklemektedir [171].

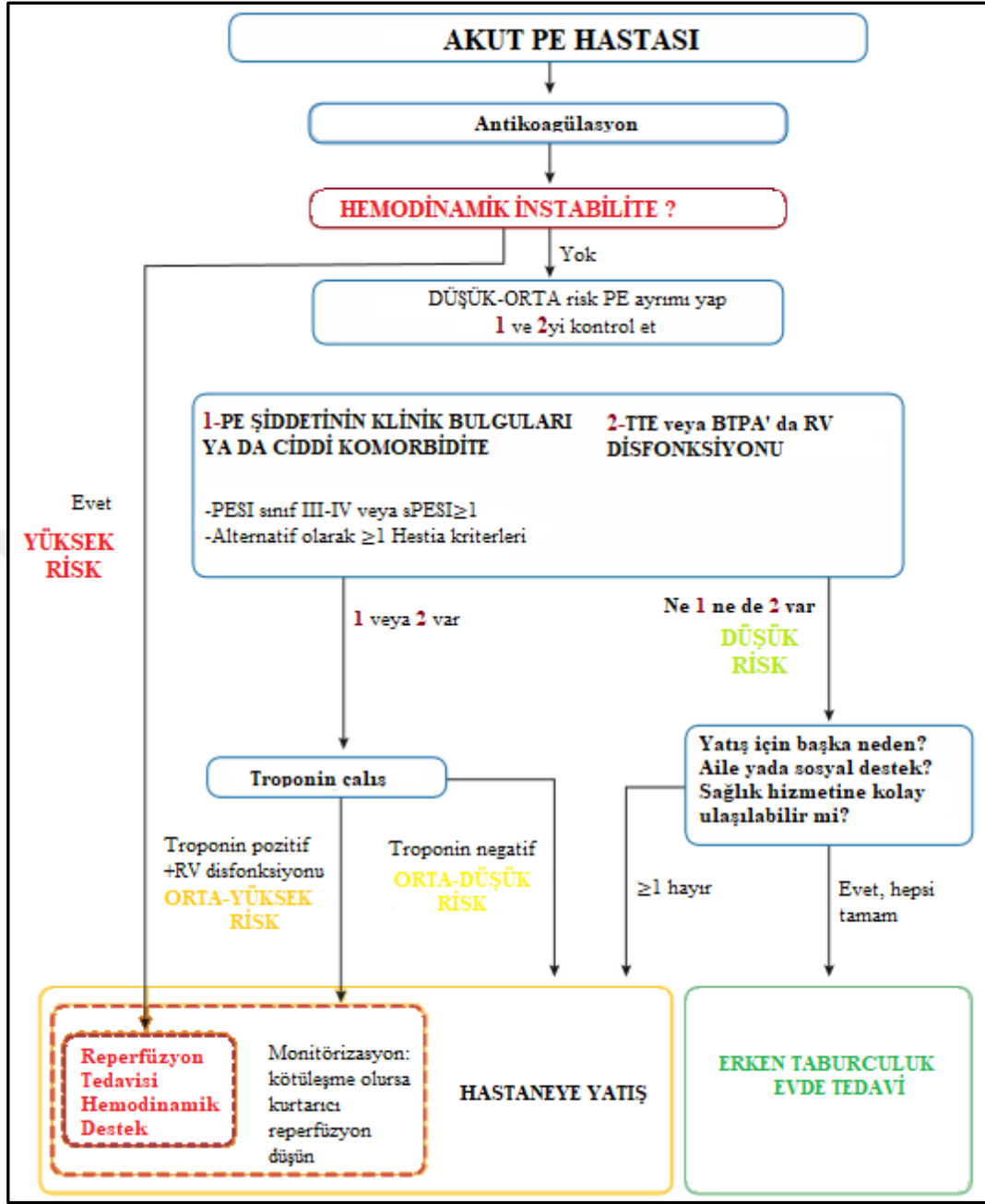
2.12.4. İnferior Vena Cava Filtreleri

Vena kava filtresinin amacı, venöz trombüslerin pulmoner dolaşıma ulaşmasını mekanik olarak önlemektir. Mevcut kullanımda olan çoğu cihaz perkütan olarak yerleştirilir ve birkaç hafta veya ay sonra alınabilir veya gerekirse uzun vadede yerinde bırakılabilir. Potansiyel endikasyonlar arasında VTE ile beraber antikoagülan tedaviye karşı mutlak kontrendikasyon; yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PE ve yüksek VTE riski olan hastalarda birincil profilaksi yer alır [23]. Bir randomize çalışmada, proksimal DVT'si olan hastalarda, ilişkili PE ile birlikte veya bulunmayan hastalarda vena kava filtresi ile veya olmadan antikoagülasyonu karşılaştırmıştır. Vena kava filtresi, tekrarlayan VTE veya ölüm riskinde önemli bir fark olmaksızın, tekrarlayan PE riskinde önemli bir azalma ve DVT riskinde önemli bir artış ile ilişkilendirildi [173].

2.13. Pulmoner Embolide Tedavi Stratejileri

2.13.1. Yüksek Riskli Pulmoner Embolide Acil Tedavi

Akut PE'ye riske uyarlanmış bir tedavi yaklaşım için algoritma Şekil 2.7'de gösterilmektedir. Birincil reperfüzyon tedavisi, çoğu durumda sistemik tromboliz, yüksek riskli PE'si olan hastalar için tercih edilen tedavidir. Cerrahi pulmoner embolektomi veya perkütan kateter yönlendirmeli tedavi, bu yöntemlerden herhangi biri konusunda uzmanlık ve uygun kaynaklar yerinde mevcutsa, tromboliz için kontrendikasyonları olan hastalarda alternatif reperfüzyon seçenekleridir. Reperfüzyon tedavisi ve hemodinamik stabilizasyonu takiben, yüksek riskli PE'den iyileşen hastalar parenteralden oral antikoagülasyona geçebilir.



Şekil 2.7. Akut pulmoner embolide risk ayarlı tedavi algoritması [23]

2.13.2. Orta Riskli Pulmoner Embolide Tedavi

Hemodinamik yetersizliği olmayan çoğu akut PE vakası için parenteral veya oral antikoagülasyon (reperfüzyon teknikleri olmadan) yeterli tedavidir. Şekil 2.7'de görüldüğü gibi en az bir PE ile ilişkili risk göstergesi olan veya agrevasyon faktörü ya da komorbiditesi olan normotansif hastalar hastaneye yatırılmalıdır.

Bu grupta, ekokardiyografi veya BTPA'da RV işlev bozukluğu belirtileri olan hastalar, pozitif bir troponin testi eşliğinde, erken hemodinamik dekompanseasyon ve dolaşım çökmesi riski nedeniyle ilk saatlerde veya günlerde izlenmelidir [148]. Rutin primer reperfüzyon tedavisi, özellikle tam doz sistemik tromboliz önerilmez, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden kanama komplikasyonları, bu tedaviden beklenen faydalardan çok yüksek görünmektedir [148].

Orta-yüksek riskli PE'si olan hastaları ilk 2-3 günde DMAH antikoagülasyonu ile tedavi etmek ve oral antikoagülasyona geçmeden önce stabil kalmalarını sağlamak makul görünmektedir [148].

2.13.3. Düşük Riskli Pulmoner Embolide Erken Taburculuk ve Evde Tedavi

Genel bir kural olarak, akut PE'li bir hastanın erken taburcu edilmesi ve antikoagülan tedaviye devam edilmesi, üç grup kriter karşılanırsa düşünülmelidir: PE'ye bağlı erken ölüm veya ciddi komplikasyon riski düşüktür; hastaneye yatmayı zorunlu kılacak ciddi bir komorbidite veya ağırlaştırıcı durum(lar) yoktur ve hastanın uyumu ve sağlık sistemi ve sosyal altyapısının sunduğu olanaklar dikkate alınarak uygun antikoagülan tedavisi ayaktan sağlanabilir.

Hestia dışlama kriterleri (Tablo 2.23) yatak başında cevaplanabilen sorular ve klinik parametrelerden oluşan kontrol listesidir. PE şiddeti, komorbidite ve evde tedavinin fizibilitesini bütünleştirir. Bir veya daha fazla sorunun cevabı 'evet' ise, hasta erken taburcu edilemez. Evde tedavi adaylarını seçmek için bu kriterleri kullanan klinik bir çalışmada, 24 saat içinde taburcu edilen akut PE'li hastalarda 3 aylık tekrarlayan VTE oranı %2,0 (%0,8-4,3) idi.

Tablo 2.23. Hestia dışlama kriterleri [174]

Kriter / Soru
Hasta hemodinamik olarak instabil mi?
Tromboliz veya embolektomi gerekli mi?
Aktif kanama veya kanam için yüksek risk var mı?
Oksijen saturasyonunu %90'ın üzerinde tutmak için 24 saatten fazla zaman gerekli mi?
PE tanısı hasta antikoagulan tedavi alırken mi kondu?
24 saatten uzun İV tedavi gerektiren ağrı var mı?
24 saatten uzun süre hastanede tedavi gerektirecek medikal veya sosyal nedenler (enfeksiyon, kanser gibi) var mı?
Hastanın kreatinin klirensi 30 mL/dk'dan az mı?
Hastada ciddi karaciğer yetmezliği var mı?
Hasta hamile mi?
Hastada heparin ilişkili trombositopeni hikayesi var mı?
Hemodinamik instabilite: SKB<100 mmHg ve kalp hızı >100 atım/dk; yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren durum
Yüksek riskli kanama: Önceki 14 günde gastrointestinal kanama, geçirilmiş inme (<4 hafta), geçirilmiş operasyon (<2 hafta), kanama bozukluğu, trombositopeni (platelet sayısı <75*10 ⁹ /l), kontrolsüz hipertansiyon (SKB>180 mm Hg veya DKB>110 mmHg)

PESI ve basitleştirilmiş formu olan sPESI, genel 30 günlük mortalitenin değerlendirilmesine izin vermek için PE şiddeti ve komorbiditenin klinik parametrelerini de entegre eder. PESI öncelikli olarak evde tedavi adayları seçmek için bir araç olarak geliştirilmedi, ancak PE'nin yatarak ve ayaktan tedaviye randomize edilen 344 hastadan oluşan bir çalışmada (ek fizibilite kriterleriyle birlikte kullanıldı) 90 günlük takipte her tedavi grubundan 1 hastada (%0,6) ex görüldü [145].

Özet olarak, şu anda mevcut olan kanıtlar, hem Hestia kuralının hem de PESI veya sPESI'nin PE ile ilişkili düşük riskte olan ve ciddi komorbidite içermeyen hastaları güvenilir bir şekilde belirleyebildiğini göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışma olup, 01 Ocak 2015 ile 30 Aralık 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine başvuran hastalar arasından PTE ön tanısı ile pulmoner BT anjiyografi çekilen ve D-dimer çalışılan hastalar dahil edilerek yapılmıştır. Çalışma için; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.02.2020 tarih ve KAEK-98 sayılı karar ile “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı” onayı alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

18 yaş ve üzeri, 01 Ocak 2015 ile 30 Aralık 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda PTE ön tanısı ile pulmoner anjiyografi BT çekilen ve D-dimer çalışılan hastalar.

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Eksik dosya verisi olan hastalar çalışmadan dışlanacaktır.

3.3. Verilerin Toplanması

Verilerin toplanması için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Bilgi Yönetim Sistemi (MIA-Med) kullanılmıştır. Bunun için hastane bilgi işlem biriminden 01 Ocak 2015 ile 30 Aralık 2019 tarihleri arasında acil servise başvuran ve pulmoner BT anjiyografi çekimi yapılan ve D-dimer tetkiki istenen hastaların listesi istenmiştir. Elde edilen listedeki hastaların hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden pulmoner BT anjiyografi ve D-dimer istemi yapılırken yazılan kısa anamnezler ve epikriz notları değerlendirilmiş, aort diseksiyonu, akciğer absesi, DİK (yaygın damar içi pıhtılaşma), travma gibi PTE dışı ön tanı ile toraks BT anjiyografi çekimi yapılan hastalar dışlanmıştır.

Hastaların cinsiyet, yaş, triaj kategorisi, Wells skoru, D-dimer düzeyi, troponin düzeyi, EKG sonuçları, pulmoner BT anjiyografi sonuçları,

ekokardiyografi sonuçları, hastanın 1 aylık mortalitesi, 30 gün içinde aynı şikâyetler ile acil servis başvurusu olup olmadığı çalışma formuna kaydedildi. D-dimer düzeyinin 0,55 mg/L, troponin düzeyinin 0,06 ng/L üstünde olması anlamlı değer olarak kabul edildi. Acil servise başvurusunun ilk saatleri içerisinde veya hasta yatırıldıktan sonra servis yatağında acil tıp hekimleri ve/veya kardiyologlar tarafından yapılmış olan EKO sonuçları veri formuna kaydedildi. Wells skorunun 0-1 olması düşük klinik olasılık, 2-6 olması orta klinik olasılık, 6 ve üstünde olması yüksek klinik olasılık olarak kabul edildi.

BT anjiyografi çekimlerinde 2 farklı BT cihazından biri kullanıldı. Bu cihazlar, 64 kesitli Toshiba Activion16 (Toshiba, Tokyo, Japonya) ve 128 kesitli Siemens SOMATOM Definition Edge (Siemens, Erlangen, Almanya)'dir. Görüntüleme yorumları radyoloji uzmanları tarafından yapıldı.

Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan hastaların 30 günlük mortalite bilgisine Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) üzerinden ulaştık. Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmayan hastaların 30 günlük mortalite bilgisine mükerrer hastane başvurusu varsa epikrizlerinden ulaşıldı eğer yoksa da bu hastalar dışlandı.

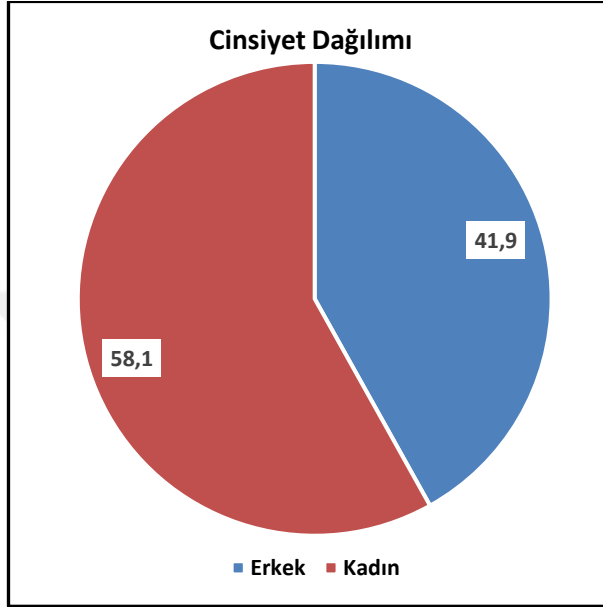
3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen tüm veriler SPSS-2.0 programına kaydedilerek analiz edildi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma ve ortanca değerler kullanıldı. Grup karşılaştırmaları için ki-kare testi ve student t-testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Mortalitenin bağımsız değişkenlerle ilişkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

D-dimerin genel cutt-of değeri ve yaşa göre cut-off değerini belirlerken ROC analizi yapıldı. Troponin ve D-dimerin pulmoner emboli varlığı ve mortaliteyi öngörmede cut-off değeri belirlenirken Receiver Operating Curve (ROC) analizi yapıldı. Pulmoner arterlerdeki oklüzyon miktarının yani pulmoner embolinin şiddetinin hastanın D-dimer miktarıyla korelasyonu araştırılırken tanımlayıcı analizler ve Sperman's korelasyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 6241 hasta alındı. Hastaların 2613'ü (%41,9) erkek, 3628'i (%58,1) kadın idi (Şekil 4.1).



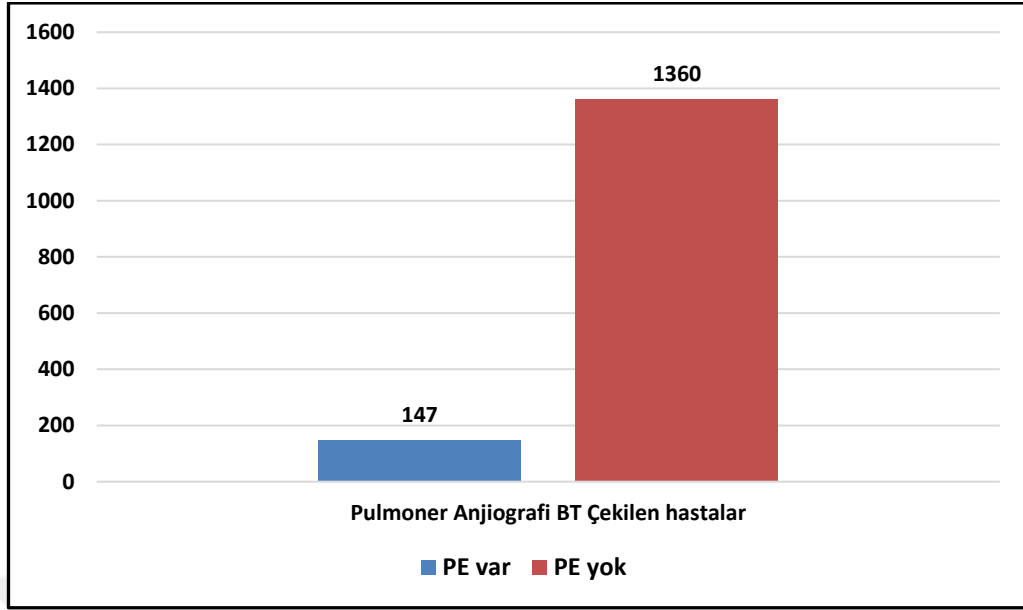
Şekil 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $43,27 \pm 17,43$ (14-104) ve median yaş 40 olarak saptandı. Kadın hastaların yaş ortalaması $43,25 \pm 17,49$, erkek hastaların yaş ortalaması ise $43,29 \pm 17,35$ idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastalara ait yaş ortalaması (yıl)

	Yaş ortalaması	Minimum-maksimum
Erkek	$43,29 \pm 17,35$	16-94
Kadın	$43,25 \pm 17,49$	14-104
Toplam	$43,27 \pm 17,43$	14-104

Araştırma kapsamında, acil servise başvurusunda PTE ön tanısı ile D-dimer çalışılan 6240 hastanın kayıtları incelendi. Bu hastaların 1507'sine (%24,2) pulmoner BT anjiyografi de çekildiği tespit edildi. Pulmoner BT anjiyografi çekilen 1507 hastanın 147'sinde (%9,8) PE saptanırken, 1360 (%90,2) hastada PE saptanamamıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Pulmoner BT anjiyografi çekilen hastalarda PE sayıları

Pulmoner BT anjiyografi çekilen hastalarda PE tanısı alan hastaların yaş ortalaması $49,11 \pm 18,01$, PE tanısı konmayan hastaların yaş ortalaması ise $52,79 \pm 19,08$ olarak bulundu.

Acil Servis başvurusunda PTE ön tanısı ile D-dimer düzeyi istenen 6240 hastanın 1 aylık mortalitesine bakıldığında 20 (%0,3) hastanın ex olduğu görüldü. Ex olan bu 20 hastanın 14'ü sadece D-dimer çalışılan ileri görüntüleme yapılmayan PE tanısı koyulmayan ölüm sebebi sepsis, DİK, multiorgan yetmezliği, AKS gibi diğer nedenlere bağlı ölümler olduğu saptandı. Pulmoner BT anjiyografi çekilen hastalardan PE saptanmayan hastaların 4 (%0,3)'ü ex olurken, PE tanısı alan hastaların 2'si (%1,4) ex olmuştur (ki-kare testi $p = 0.069$).

Hastaların 1 aylık mortalitesiyle D-dimer test sonucu karşılaştırıldı. Yapılan ki-kare analizinde D-dimer seviyesi yüksek olan hastaların mortalite oranı %0,7 (17) iken, D-dimer test sonucu normal olan hastaların mortalite oranı %0,1 (3) bulundu ($p < 0.001$).

Hastaların 1 aylık mortalitesi ile troponin test sonucunun yüksek olup olmaması arasındaki ilişki için de yine ki-kare testi kullanıldı. Troponin değeri yüksek olan hastalarda mortalite oranı %2 iken, troponin test sonucu normal olan hastalarda mortalite oranı %0,2 saptandı ($p < 0.001$).

D-dimer düzeyi ile 1 aylık mortalite arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan Student t testi analizinde ex olan hastalardaki D-dimer düzeyinin ortalaması 5.20 ± 7.04 iken sağ olan hastalarda D-dimer düzeyi ortalaması 1.03 ± 2.72 olarak bulundu. Sonuç olarak ölüm ile D-dimer düzeyi arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki olduğu saptandı ($p = 0.016$).

Tanı yaklaşımı yapılırken önce D-dimer düzeyi çalışılıp sonra görüntülemeyle PE'si olup olmadığı doğrulanan hastalardaki D-dimer düzeyi Student t testi ile karşılaştırıldı (Tablo 4.2). PE'si olan hastaların D-dimer ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 4.2. PE olan ve olmayan hastaların D-dimer ortalaması

	Hasta sayısı (n)	D-dimer ortalaması	Standart sapma
PE var	147	4,22	5,58
PE yok	1360	1,67	2,64

1 aylık mortalite ile ekokardiyografi tetkikinde sağ yüklenme bulgusu arasındaki ilişki ki-kare testi ile analiz edildi. Ekokardiyografi tetkikinde sağ yüklenme bulgusu olan hastalarda mortalite %2,8 iken sağ yüklenme bulgusu olmayan hastalarda %0,4 olarak bulundu ($p = 0.004$).

Hastaların acil servis başvurularında yapılan triaj skalası ile mortalite arasındaki ilişki için yapılan analizde anlamlılık saptanmadı.

1 aylık mortaliteyi etkileyen faktörlerin analizi yapılırken Binary Lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda troponin pozitifliği ($p = 0.022$), yaş ($p < 0.001$), ekokardiyografide sağ yüklenme olup olmaması ($p = 0.009$), EKG ritmi ($p < 0.001$), EKG'deki S1Q3T3 ($p = 0.022$) gibi faktörler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Hastaların EKG'leri değerlendirilerek kategorize edildi. EKG kategori 1'de hastaların ritimleri (normal sinüs ritmi, sinüs taşikardisi, atrial fibrilasyon-flutter), kategori 2'de ek EKG bulguları (S1Q3T3, komplet ya da inkomplet sağ dal bloğu, inferior ve anterior derivasyonlarda t dalga negatifliği, anterior derivasyon t dalga negatifliği) sınıflandırıldı (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

Tablo 4.3. EKG 1 kategorisi hasta sayıları ve oranları

EKG 1	Hasta Sayısı (n)	Oran (%)
EKG kaydı yok	700	11,2
Normal sinüs ritmi	4869	78
Sinüs taşikardisi	548	8,8
Atrial fibrilasyon veya flutter	122	2

Tablo 4.4. EKG 2 kategorisi hasta sayıları ve oranları

EKG 2	Hasta Sayısı (n)	Oran (%)
EKG kaydı yok	700	11,2
S1Q3T3	38	0,6
Sağ dal bloğu	256	3,9
İnferior ve anterior derivasyonlarda T dalga negatifliği	21	0,3
Anterior derivasyon T dalga negatifliği	203	2,9
Ek EKG bulgusu yok	5021	80,9

EKG 1 ve EKG 2 kategorisiyle mortalite arasındaki ilişki analizinde ki-kare analizi yapıldı ve her iki analizde de anlamlı fark bulundu (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

Tablo 4.5. EKG 1 ve mortalite arasındaki ki-kare analizi ($p<0.001$)

EKG 1	Oran (%)	Mortalite Sayısı (n)
EKG kaydı yok	0,6	4
Normal sinüs ritmi	0,1	3
Sinüs taşikardisi	2	11
Atrial fibrilasyon veya flutter	1,6	2

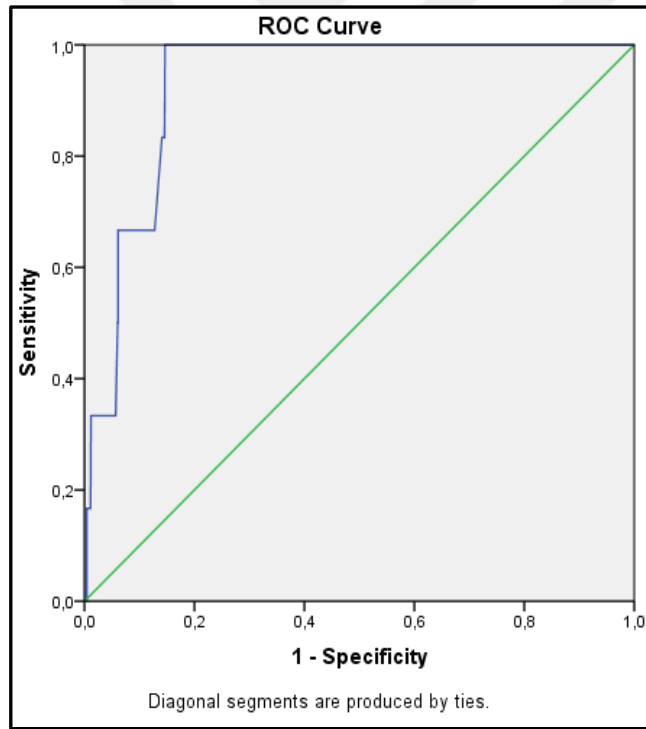
Tablo 4.6. EKG 2 ve mortalite arasındaki ki-kare analizi ($p= 0,008$)

EKG 2	Oran (%)	Mortalite Sayısı (n)
EKG kaydı yok	0,6	4
S1Q3T3	2,6	1
Sağ dal bloğu	1,2	3
İnferior ve anterior derivasyonlarda t dalga negatifliği	0	0
Anterior derivasyon t dalga negatifliği	0,4	1
Ek EKG bulgusu yok	0,2	12

PE şüphesiyle acil servise başvurup D-dimer çalışılıp ileri görüntüleme yapılmadan taburcu edilen hastaların 30 gün içerisinde tekrar benzer şikayetlerle acil servis başvurusu olup olmadığı incelendi. 4733 hastanın 36'sının acil servise benzer şikayetlerle başvurduğu saptandı. Acil servise tekrar başvuru ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Pulmoner arterdeki darlığın yeri (masif, ana pulmoner, lobar segmenter ve subsegmenter) ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Troponin değerlerinin 1 aylık mortalite açısından prognoz tahmininde kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla ROC analizi yapıldı. Area Under Curve (AUC) değeri 0,931 olarak hesaplanması nedeniyle troponin değerinin 1 aylık mortaliteyi öngörme açısından kuvvetli değerde bir anlamlılığa sahip olduğu saptandı (Şekil 4.3).



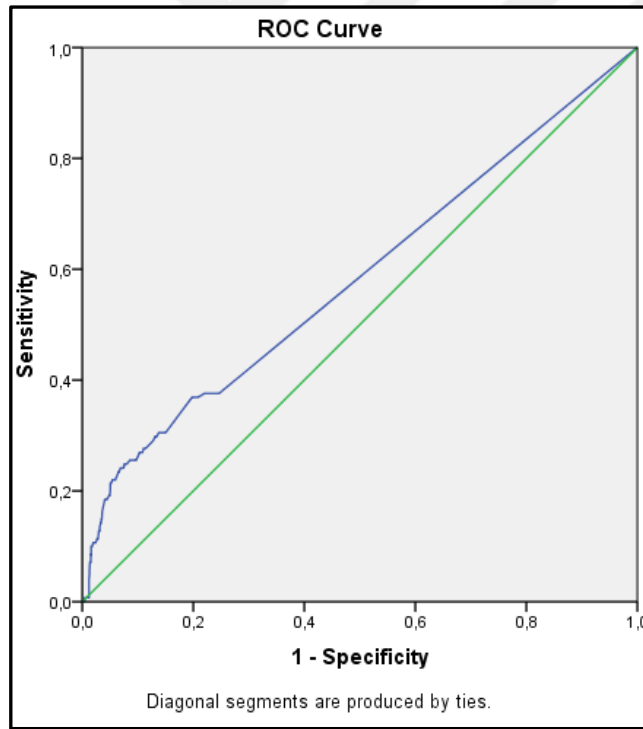
Şekil 4.3. Troponin değerinin mortaliteyi öngörmedeki ROC analizi

Yapılan ROC analizinde mortaliteyi öngören troponin cut-off değeri Tablo 4.7’de görülmektedir.

Tablo 4.7. Troponin ve mortalite ROC analizinde troponin cut-off değeri (ng/L)

Test	AUC (%95)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Troponin	0,931 (0,886-0,976)	0,027	<0.001	83	85

Troponin değerlerinin pulmoner embolinin varlığını tahmininde kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla da ROC analizi yapıldı. Area Under Curve (AUC) değeri 0,585 olarak hesaplanması nedeniyle troponin değerinin pulmoner emboliyi öngörme açısından zayıf bir anlamlılığa sahip olduğu saptandı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Troponin değerinin pulmoner emboliyi öngörmedeki ROC analizi

Troponin değerinin pulmoner emboliyi öngörmek için yapılan ROC analizinde cut-off değeri Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Troponin değerinin pulmoner emboliyi öngörmek için yapılan ROC analizinde cut-off değeri (ng/L)

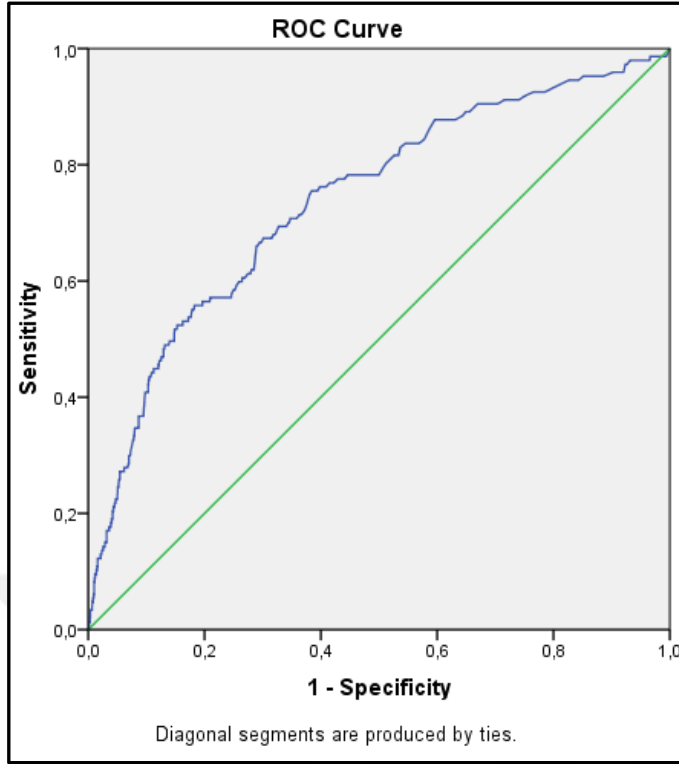
Test	AUC (%95)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Troponin	0,585 (0,530-0,639)	0,01	0,001	37	75

D-dimer değerlerinin mortaliteyi öngörmeye kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla da ROC analizi yapıldı. D-dimer cut-off değeri 2.07 mg/L olarak kabul edildiğinde area under the curve (AUC) değeri 0,869 olarak hesaplanması nedeniyle D-dimer değerinin mortaliteyi öngörme açısından güçlü bir anlamlılığa sahip olduğu saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. D-dimer ve mortalite ROC analizinde D-dimer cut-off değeri (mg/L)

Test	AUC (%95)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
D-dimer	0,869 (0,798-0,940)	2,07	0,002	83	78

Çalışmamızın amaçlarından bir tanesi hastaların D-dimer sonuçlarına göre pulmoner emboliyi öngörmek için genel ve yaş aralığına bağlı bir cut-off değeri belirlemektir. Hastaların D-dimer sonuçlarından ilk aşamada tüm hastaların D-dimer cut-off değeri ve area under the curve (AUC) değeri belirlendi (Tablo 4.10 ve Şekil 4.5). İkinci aşamada hastaların D-dimer cut-offları 50 yaş altı, 50-59 yaş arası, 60-69 yaş arası 70-79 yaş arası ve 80 yaş ve üzeri olarak ayrı ayrı hesaplandı ve cut-off değerlerinin yaşa bağlı olarak giderek arttığı görüldü (Tablo 4.11 ve Şekil 4.6).



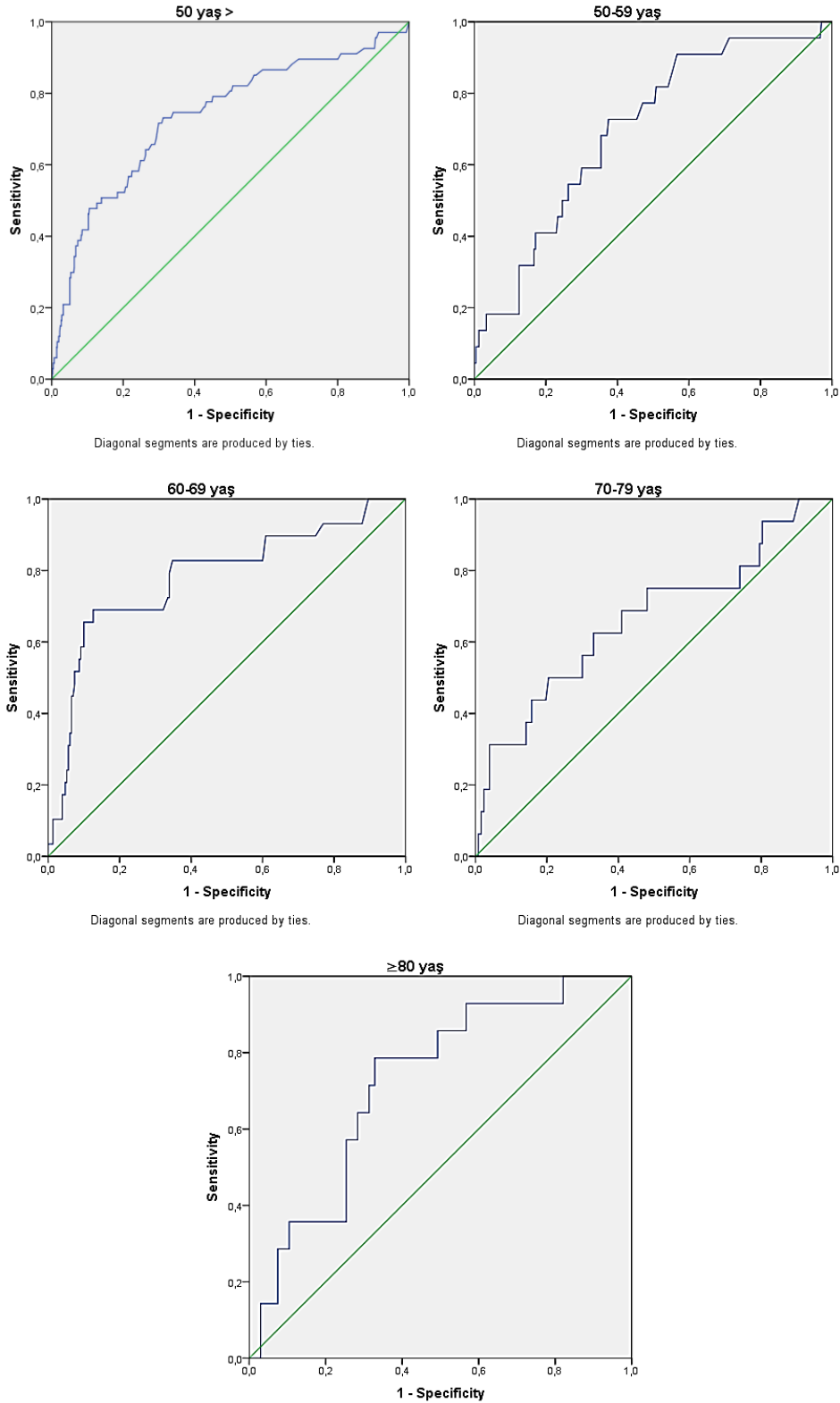
Şekil 4.5. D-dimer sonuç değerinin pulmoner emboliyi öngörmedeki ROC analizi

Tablo 4.10. D-dimer ve pulmoner emboliyi öngörmedeki ROC analizinde D-dimer cut-off değeri (mg/L)

Test	AUC (%95)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
D-dimer	0,738 (0,693-0,782)	1,34	<0.001	68	68

Tablo 4.11. D-dimer ve pulmoner emboliyi öngörmedeki ROC analizinde yaşa bağlı D-dimer cut-off değeri (mg/L)

D-dimer	AUC (%95)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
50 yaş >	0,736 (0,667-0,806)	1,18	<0.001	71	71
50-59 yaş	0,699 (0,591-0,806)	1,19	0,002	63	64
60-69 yaş	0,782 (0,682-0,883)	1,58	<0.001	69	69
70-79 yaş	0,664 (0,507-0,820)	1,79	0,033	62	62
≥80 yaş	0,723 (0,588-0,857)	2,83	0,009	64	68



Şekil 4.6. Yaşa bağlı D-dimer değerlerinin pulmoner emboliyi öngörmedeki ROC analizi

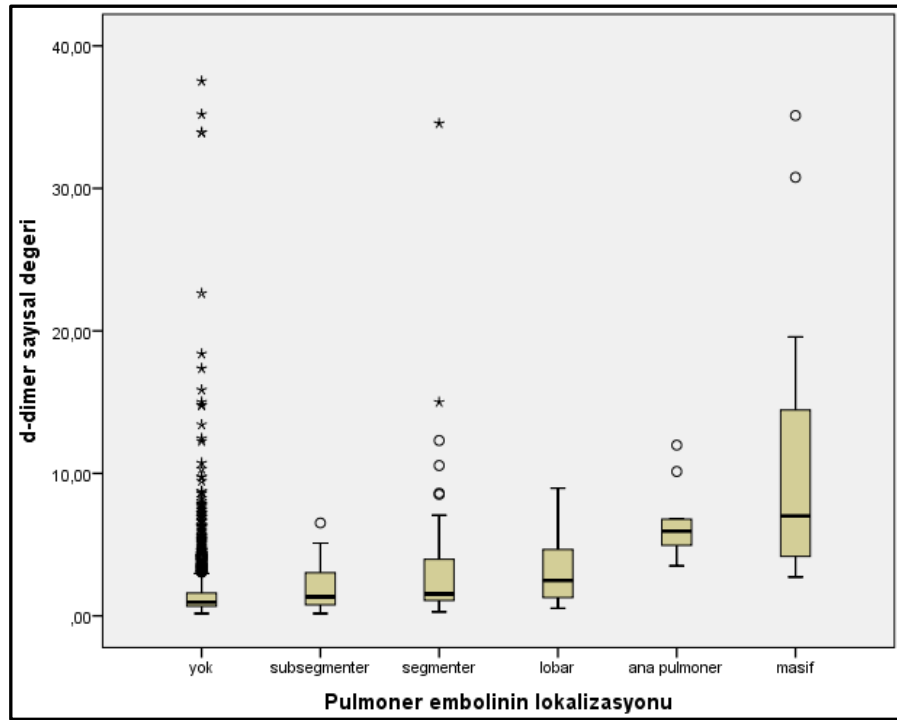
Pulmoner emboli varlığı ve lokalizasyonu pulmoner arterlerdeki yerleşimine göre sınıflandırılmıştır. Pulmoner arter darlık seviyesi periferik arterlerden santral

arterlere doğru gittikçe hastaların D-dimer ortalamasının da orantılı olarak arttığı görülmüştür (Tablo 4.12)

Tablo 4.12. Hastaların pulmoner emboli varlığı ve lokalizasyonuna göre dağılımı

Pulmoner Emboli Lokalizasyonu	D-dimer (mg/L), Ortalama (min- max)	D-dimer (mg/L), Standart Sapma	Hasta Sayısı
Pulmoner emboli yok	1,67 (0,17-37,53)	2,64	1360
Subsegmenter	1,94 (0,17-6,52)	1,62	33
Segmenter	3,30 (0,28-34,56)	4,78	68
Lobar	3,24 (0,54-8,96)	2,47	16
Ana pulmoner	6,53 (3,51-11,98)	2,61	10
Masif	10,73 (2,72-35,11)	9,27	20

Pulmoner BT anjiyografi çekilen hastalardaki pulmoner embolinin lokalizasyonu ile D-dimer seviyesi arasındaki korelasyonu saptamak için Sperman's analizi yapıldı. Yapılan analiz sonucunda sperman's rho değeri 0,251, p değeri <0.001 olarak saptandı. Yani anlamlı bir ilişki ve zayıf korelasyon olduğu görüldü (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Pulmoner embolinin varlığı ve yerine göre D-dimer değerleri

5. TARTIŞMA

Pulmoner tromboembolizm, mortalitesi ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, önlenabilir bir hastalıktır. Spesifik belirti ve muayene bulgusu olmamasına ek olarak, klinik belirtilerin değişkenliği ve eşlik eden komorbid hastalıklar nedeniyle tanısının koyulması zorlaşabilir. Pulmoner tromboemboli olabilecek hastaların tanınması ve erken ve uygun tedavilerinin verilmesi mortalite ve morbidite oranlarını azaltacağı için hastayı ilk gören hekime büyük bir sorumluluk düşmektedir.

Kesin tanı koydurucu bir laboratuvar belirteci yoktur. Kesin tanı koydurucu olarak yaygın kullanılan bir görüntüleme yöntemi olan pulmoner BT anjiyografi ise hastaya kontrast madde ve radyasyon verilmesini gerektirir. Özellikle böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda çekim kararı vermek hekim açısından zor olabilmektedir. Yine genç hastalarda verilecek olan radyasyon dozu hastanın geri kalan ömründe malignite geliştirme riskini artırabilir.

Biz çalışmamızda tanı için kullanılan D-dimer testinin yaşa göre cutt-off değerini bulmaya ve D-dimer değeriyle pulmoner embolinin şiddetinde korelasyon olup olmadığını saptamaya çalıştık.

Çalışma hastalarının 3628'i (%58,1) kadın, 2613'ü (%41,9) erkek olmak üzere kadın cinsiyet daha fazladır. Tıbbi literatür PE tanısı alan hastaların cinsiyet dağılımı konusunda değişkenlik göstermektedir. Keller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %61,5'i kadın, %38,5'i erkek olarak saptanmıştır [175]. Doğan ve arkadaşlarının PTE olgularını değerlendirdikleri retrospektif bir çalışmada, hastaların 58'i (%46,8) kadın, 66'sı (%53,2) erkeklerden oluşmaktadır [176]. Çavuş ve arkadaşlarının 368 PTE hastası ile yapılan çalışmasında kadın oranı %48, erkek oranı %51,6 olarak bulunmuştur [177].

Keller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 68,5±15,3, Hakemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 56,2±13,5 olarak saptanmıştır [175],[178]. Huynh ve arkadaşlarının 838 DVT tanılı ve bu hastalarda gelişen 271 PTE hastasını inceledikleri bir çalışmada ise ortalama yaş 65 saptanmıştır [179]. Literatüre göre bizim çalışmamızda genel yaş ortalaması ve PE saptanan hastaların yaş ortalaması daha düşük bulunmuştur. Türkiye'nin batı

lkelerine göre daha genç bir nüfusa sahip olması ve acil servise başvuran hastaların yaş ortalamasının daha düşük olması bu sonuca yol açmış olabilir.

D-dimer düzeyi çalışılıp aynı zamanda pulmoner BT anjiyografi çekilen 1507 çalışma hastasının 147'sinde (%9,8) PE olduğu saptandı. PE prevalansı PIOPED çalışmasında yaklaşık %30, Perrier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %20 bulunmasına rağmen, Wells ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla benzer olarak %10'dan daha az bir prevalansa sahip olduğu saptandı [180],[181],[182]. Literatüre genel olarak bakıldığında çalışmaya alınan hasta grubu, çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve komorbidite farklılıkları gibi nedenlerle PE prevalansının %5-%50 arasında değiştiği görülmektedir [183].

Çalışmamızda pulmoner BT anjiyografi ile doğrulanan PE tanılı hastalarda mortalite %1,4 bulunurken, Hacıevliyagil ve arkadaşlarının 63 olgu ile yaptığı çalışmada ise %3,1 olarak saptanmıştır [184]. Kadioğlu ve arkadaşlarının araştırmasında ise erken mortaliteye (30 günlük mortalite) bakıldığında 6 kişinin (%5,8) exitus olduğu görülmüştür [185]. Tanabe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 30 günlük mortalite %6,1 olarak bulunmuştur [186]. Dahhan ve arkadaşlarının çalışmasında ise 30 gün içinde eksitus olan hastalar %20,2 olarak bulundu [187]. Bizim alışmamızda mortalite oranı literatürün altında kalmıştır. Ölen hasta sayısının az olması, çalışmalara alınan hasta grubunun heterojen olması gibi nedenlerle ölüm oranlarını sağlıklı olarak karşılaştırmak olanaklı değildir.

Çalışmamızda len hastaların D-dimer düzeyinin ortalaması, ölüm gerçekleşmeyen hastalara oranla daha yüksek bulundu (**p =0,016**). Querol-Ribelles JM ve arkadaşlarının yaptığı prospektif gözlemsel çalışmada toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda D-dimer düzeyleri ile mortalite ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada lenlerin D-dimer düzey ortalaması 3,786 ng/mL iken, hayatta kalanlarınkı 1,609 ng/mL bulunmuştur (p <0.01) [188]. Sağlıklı erişkinlerde D-dimer düzeyleri ile 5 yıllık mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran bir kohort çalışması da mevcuttur. Bu alışmada (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

[189]. D-dimer şiddetli enfeksiyon, DİK, kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner hastalıklar ve malignite gibi kliniği kötüleştiren durumlarda artabilen bir fibrin yıkım ürünü olduğu için seviyesi yüksek olan hastalarda mortalitenin artması beklenen bir sonuçtur.

Troponin ve pro-BNP düzeyi artan duvar gerilimi ve oksijen ihtiyacı nedeniyle oluşan kardiyak hipoksemi durumunda myokard dokusundan salınan kardiyak biyobelirteçlerdir. İki biyobelirteç de pulmoner emboliye özgül değildir ve birçok hastalıkta yükselebilir. Çalışmamızda troponin değeri yüksek olan hastalardaki ölüm oranının troponin değeri düşük olan hastalara oranla anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu saptadık (sırasıyla %2 ve %0,2) ($p < 0.001$). Becattini ve arkadaşlarının yaptığı 1998-2006 yılları arasını kapsayan 1985 hastalık meta analizde; 618 olguda (%31) troponin düzeyi yüksekliği saptanmış ve troponin düzeyi yüksekliği olan olgularda mortalitenin daha fazla olduğu tespit edilmiştir [96]. 2015 yılında yapılan ve 26 çalışmayı (23 prospektif çalışma, 3 retrospektif çalışma) toplayan bir metaanalizde toplam 7303 hastanın %35,5'inde troponin pozitifliği saptanırken; troponin değeri yüksek 2596 olguda mortalite %10,5 iken, troponin düzeyi normal olgularda mortalite %3,1 olarak saptanmıştır [190]. Chicago'da 298 PE hastasında %55 yüksek sensitif troponin-I pozitifliği saptanmıştır; çalışmada toplam 6 ölüm izlenirken ölümlerin hepsi yüksek sensitif troponin-I grubunda olmuştur [178].

Troponin T ve I kalbe spesifik enzimlerdir. Özellikle akut sağ kalp yetmezliğine neden olabilecek PTE varlığında (masif emboli) sağ ventrikül dilatasyonuna neden olarak oksijen gereksinimini artırır böylece koroner dolaşım azalır. Mikro enfarktüsler oluşarak troponin düzeyleri artar [95]. Birçok meta analizde, troponin değeri normal olan hastaların troponin değeri yüksek olanlara göre mortalite oranlarının daha az olduğu saptanmıştır. Yüksek duyarlıklı troponin T testinin negatif gelmesi kötü prognozu belirlemede PTE'yi %98 oranında dışlamaktadır [96]. Çalışmamızda da troponin değerinin 1 aylık mortaliteyi öngörme açısından kuvvetli değerde bir anlamlılığa sahip olduğu saptandı. Hilal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTE tanılı hastaların sağ kalım durumuyla troponin değerleri kıyaslanmış, troponin değeri anlamlı yüksek bulunmuştur (0.89 ng/mL, 0.09 ng/mL, $p < 0.001$) [205]. Jimenez ve arkadaşlarının 591 normotansif

olgu ile yaptığı bir çalışmada Tn I düzeyi için sınır değeri $>0,1$ ng/ml olarak bulunmuş ve tek başına yüksek olmasının 30 günlük mortaliteyi belirlemede duyarlılığı %54, özgüllüğü %69,3, pozitif kestirim değeri %10,5, negatif kestirim değeri %95,8 olarak bulunmuştur [206]. Liu ve arkadaşlarının saddle pulmoner embolisi olan hastalarda erken mortaliteyi görmek için yapılan çalışmada mortaliteyi öngörmede kardiyak troponin I cutt-of değeri 0,18 ng/L, sensitivite %88,89, spesifite %67,14, AUC değeri 0.888 ± 0.035 olarak hesaplanmıştır [200].

Jimenez ve arkadaşlarının çalışmasında 318 hemodinamik stabil olguda troponin I (Tn I) ve 30 günlük mortalite arasında lojistik regresyon analizi ile anlamlı ilişki gösterilememiştir. Fatal seyreden olgularda, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile hastalığın ciddiyeti (PESI kullanılarak belirlenmiş) ve Tn I düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [199]. Liu ve arkadaşlarının çalışmasında bir aylık PTE mortalitesi ile ilgili laboratuvar bulgularının lojistik regresyon analizi kullanılarak cTnI'nin erken ölümle ilişkili olduğu gösterilmiştir [200].

Yapılan çalışmada troponin değerinin pulmoner emboliyi öngörme açısından zayıf bir anlamlılığa sahip olduğu saptandı. Eşik değerin sensitivite ve spesifitesi düşük olduğu için PE öngörmede kullanılamayacağı düşünüldü. Choi ve arkadaşlarının yaptığı pulmoner embolisi olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin sağ ventrikül disfonksiyonunu tahmin etmede zayıf olduğu görüldü [207]. Tanebe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada masif emboli yada kollaps gibi ağır vakalarda bile her zaman kardiyak troponinin pozitif olmadığı görülmüştür [186]. Bunun nedenlerinden biri pulmoner emboli başlangıcı ile serum troponin seviyesinin saptanabilir sınırlara yükselmesi arasında bir zaman penceresi olması düşünülebilir. Müller-Bardorff ve arkadaşları orta ile şiddetli akut pulmoner emboli tanısı olan ve semptomları başvurdan 3-6 saat önce başlayan dokuz ardışık hastayı inceledi. Çalışmanın sonucunda troponin-T akut miyokard infarktüsünde görülen paternlerin aksine, başvuru sırasında dördünde negatifti, 8 saat içinde pozitif hale geldi, medyan 10. saatte zirveye ulaştı ve akut miyokard infarktüsünde görülen paternlerin aksine, klinik durumda saptanabilir süre medyanı 40 saat olarak belirlendi (>0.01 $\mu\text{g/L}$) [208]. Pulmoner emboli hastalarında troponinin testinin normal sınırlar içerisinde saptanmasının bir diğer medeni de dolaşım kollapsına bağlı myokarditte

üretileen troponinin vücuda salınamamasıdır. Bu nedenle ilk troponin test sonucu negatif olan hastalarda duruma ve ihtiyaca göre 12-24 saat sonra testin tekrarlanması gerekir [186].

Pulmoner BT anjiyografi ile PE tanısı konan hastaların D-dimer düzeyi ortalaması PE'si olmayan hastalara göre anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Tick ve arkadaşlarının, yüksek D-dimer düzeyinin PTE tanısında yararını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, D-dimer düzeyinin 2000 ng/ml üzerinde olan, düşük klinik olasılıklı hastaların %36'sında PTE saptanmıştır. D-dimer düzeyleri 1000 ng/ml üzerine çıktığında, klinik olasılık skorlamalarından bağımsız olarak PTE sıklığının arttığı saptanmıştır [191]. PE'si olan hastalarda D-dimer değerini Yılmaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada $4517,09 \pm 3172,34$ ng/mL, Kalkan ve arkadaşları 4239 ± 3048 ng/mL, Akbaş ve arkadaşları ise $1038,44 \pm 75,38$ ng/mL olarak bulmuşlar [192],[193],[194].

Çalışmamızda D-dimer değerinin mortaliteyi öngörme açısından güçlü bir anlamlılığa sahip olduğu saptandı. Grau ve arkadaşlarının yaptığı mortalite ve D-dimer çalışmasında 5000 ng/ml'nin üzerinde olan hastaların mortalitesinin yüksek olduğu görülmüştür [209]. Klok ve arkadaşlarının yüksek D-dimer ve 15 günlük ve 3 aylık mortaliteyle ilişkisi için yaptığı çalışmada 3,000 ng/ml D-dimer düzeyi mortalite açısından prediktör değer olarak belirlendi [210]. Agterof ve arkadaşlarının pulmoner emboli hastalarının nabız hızı ve D-dimer konsantrasyonuna göre risk sınıflandırması çalışmasında, 10 günlük mortalite prediktörü olarak D-dimer eşik değeri 3000 ng/ml olarak hesaplandı [211]. Coşkun ve arkadaşlarının D-dimer düzeylerinin 28 günlük mortalite açısından prognoz tahmininde kullanılabiliirliğini değerlendirmek amacıyla yaptığı çalışmada ise cutt-off değeri 2.50 mg/L olarak bulundu. Çalışmanın AUC değeri 0.792, sensitivitesi %86 ve spesifitesi %65 saptandı [28]. Kline ve arkadaşlarının normotansif pulmoner emboli hastalarını inceledikleri prognoz çalışmalarında, D-dimer $>8,000$ mcg/l olan hospitalize hastalarda kötü prognoz olduğu saptandı [212].

Ekokardiyografi de sağ yüklenme bulgularının olması artmış pulmoner arter basıncına ve dolayısı ile sağ ventrikülün artmış gerilimine ve arz talep dengesinin bozulmasına yol açmaktadır. Çalışmamızda da literatür bilgilerine benzer şekilde sağ yüklenme bulguları olan hastalarda ölüm oranının daha fazla olduğu

saptanmıştır. Miniati ve arkadaşlarının 110 hastayı içeren ve 43 hastada PTE tanısının doğrulandığı çalışmalarında; PTE tanısında ekokardiyografinin duyarlılığı %87, özgüllüğü %51 bulunmuştur [195]. Sağ ventrikül işlev bozukluğunu düşündüren ekokardiyografi bulgularının, PE'li hastaların en az %25'inde ortaya çıktığı bildirilmiştir [196]. Bir meta-analizde, sağ ventrikül işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulguları olan hastalarda PE'ye bağlı mortalite riskinin iki kat yüksek olduğu saptanmıştır [197]. Stein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sağ ventrikül genişlemesi olan ve olmayan olgularda mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır [198].

Casazza ve arkadaşlarının 1194 PE hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ESC 2014 risk sınıflamasına göre hastalar ayrıldığında yüksek riskli hastalarda RBBB %22,4, S1Q3T3 paterni %22,4, T dalga değişiklikleri %28,4 izlenirken, düşük riskli hasta grubunda RBBB %10,8, S1Q3T3 paterni 12,2, T dalga değişiklikleri %10,8 izlenmiştir [201]. Trakya Üniversitesinde PE tanılı hastaların dahil edildiği çalışmada 109 olguda (%53,2) normal sinüs ritmi, 57 olguda (%27,8) sinüs taşikardisi, 19 olguda (%9,3) atriyal fibrilasyon, 12 olguda (%5,9) sinüs taşikardisi olmadan S1O3T3 paterni, 8 olguda (%3,9) ise sinüs taşikardisi + S1Q3T3 paterni izlenmiştir [202].

Çalışmamızda EKG ritmiyle mortalite ilişkisi analiz edildi. Normal sinüs ritminde %0,1, sinüs taşikardisinde %2, atrial fibrilasyon veya flutterde %1,6 oranında mortalite görüldü ($p<0.001$). EKG'deki ek bulguyla mortalite arasında ilişkide analiz edildi. EKG'de %2,6 S1Q3T3, %1,2 komplet yada inkomplet sağ dal bloğu, %0 inferior ve anterior derivasyonlarda t dalga negatifliği, %0,4 anterior derivasyon t dalga negatifliği olanlarda mortalite görüldü. Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde EKG'de atriyal fibrilasyon, sinüs taşikardisi, S1Q3T3 paterni, komplet sağ dal bloğu, aVR'de ST elevasyonu, V1-V4 derivasyonları arası T negatifliği olması şok ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur [65]. Tetik'in yaptığı çalışmada EKG'nin mortalite ile ilişkisine bakıldığında sırasıyla EKG'de NSR olan hastalarda %9,2, sinüs taşikardisinde %28,1, atriyal fibrilasyonu olan olgularda %31,6, S1Q3T3 paterninde %20 mortalite izlendiği saptanmıştır. Yapılan çoklu grup analizinde sinüs taşikardisi, AF ve S1Q3T3 paterni olan hastalarda ölüm oranlarının daha yüksek seyrettiği tespit edildi [202]. Sonuç olarak çalışma

sonuçlarımız literatür verileri ile uyumlu olup, pulmoner emboliye bağlı elektrokardiyografi bulguları özgün olmasa da acil servise emboli belirti ve bulguları ile gelen her hastaya mutlaka çekilmelidir.

Pulmoner arterdeki darlığın yeri (masif, ana pulmoner, lobar segmenter ve subsegmenter) ile mortalite arasındaki ilişkide çalışmamızda anlamlılık bulunamadı. Ghaye ve arkadaşlarının şiddetli pulmoner emboli hastalarında mortalitenin prediktörleri olarak pulmoner arter pıhtı yükü skorlarını ve bilgisayarlı tomografik kardiyovasküler parametrelerinin retrospektif incelendiği çalışmada pıhtı yükünün mortalite açısından zayıf prediktör olduğu görülmüştür [203]. Araoz ve ark.'nın yaptığı çalışmada yine pıhtı yükünün mortalite prediktörü olmadığı görülmüştür [204]. Çalışmamızda elde edilen sonuç literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın birincil amacı hastaların D-dimer sonuçlarına göre pulmoner emboliyi öngörmek için genel ve yaş aralığına bağlı cut-off değerlerini belirlemektir. Bunun için hastalarda pulmoner emboli varlığı ile D-dimer seviyesi için ROC analizi yapıldı. Hastaların D-dimer cut-off değerlerinin yaşa bağlı olarak giderek arttığı görüldü. Righini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normalde D-dimer eşik değeri 500 µg/L iken, 50 yaş üzeri olan bireylerde eşik değer yaş x10 µg/L kadar artırılarak hesaplanmış, eşik değerinin altında olan hastalarda PE dışlanmış ve hastalar 3 ay boyunca tedavisiz izlenmiştir. Bu takiplerde 331 hastanın sadece 1'inde (%0,3 [%95 CI, %0,1-%1,7]) pulmoner emboli tanısı konulmuştur. Buna karşılık PE'nin dışlanabileceği hastaların oranı, 673 hastanın 43'ünden (%6,4 [%95 CI, %4,8-%8,5), 673 hastanın 200'üne (%29,7 [%95 CI, %26,4-%33,3) çıkmıştır [86]. Cini ve arkadaşlarının çalışmasında venöz tromboemboliyi dışlamak için konvansiyonel D-dimer (230 ng/mL) eşik değeri ile modifiye edilmiş eşik değer (≥ 60 yaş ise 376 ng/mL) ve yaşa göre ayarlanmış eşik değerler (yaş yılı $\times 5$ ng/mL, >50 yaş) karşılaştırılmıştır. Değiştirilen her iki eşik değeri ile de daha fazla sayıda hastanın VTE açısından güvenle dışlandığı sonucuna varılmıştır [213]. Haas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada güvenli eşik değeri olarak 60 yaş altı hastalarda 500 µg/L kullanırken, 60 yaş üstü bireylerde 750 µg/L eşik değeri kullanılmıştır [214]. Schouten ve arkadaşlarının D-dimer değerleri önerilen iki yaşa uyarlanmış eşik değeri (>50 yaşındaki hastalarda yaş $\times 10$ µg/L veya 60 yaşındaki hastalarda 750

$\mu\text{g/L}$) ile klasik eşik değeri derin ven trombozunun dışlanması için karşılaştırmış ve yaşa göre ayarlanmış eşik değerin daha üstün olduğu görülmüştür [215]. Jacconelli ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort çalışmasında standart eşik değer olan 230 ng/ml ile 50 yaş altındaki hastalar için 250 ng/ml ve 50 yaş üstü hastalar için yaş yılı $\times$ 5 ng/ml eşik değeri belirlenip venöz tromboemboli dışlanması için karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda yeni eşik değerle hastaların güvenle VTE açısından dışlanabileceği sonucuna varılmıştır [216]. Nagel ve arkadaşları tanısal referans olarak pulmoner BT anjiyografi kullandıkları çalışmalarında dört yaş grubu analiz edilmiştir (<50 , 50-64, 65-74 ve ≥ 75 yaş). Çalışmanın sonucunda optimum cutt-off değeri sırasıyla 1900, 2300, 2800 ve 2800 $\mu\text{g/L}$ olarak hesaplanmıştır [217]. Yani cutt-off değerler yaşla birlikte artış göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları da literatür verileri ile paralellik göstermektedir.

Douma ve arkadaşları alt ekstremitelerde DVT şüphesi olan toplam 2818 ayakta tedavi gören hastaları kapsayan beş büyük prospektif kohort çalışmasının verilerini analiz etti. 50 yaşın üzerindeki tüm hastaların ROC analizi yapılarak her on yıl için optimal D-dimer cutt-off değeri belirlendi, duyarlılıkta herhangi bir kayıp olmaksızın, mümkün olduğu kadar özgünlük artırılmaya çalışıldı. Sonuçlar geleneksel (500 $\mu\text{g/L}$) ve yaşa göre ayarlanmış D-dimer eşiği (>50 yaş hastalarda hastanın yaşı $\times$ 10 $\mu\text{g/L}$) kullanılarak hesaplandı. Özellikle 70 yaş üstü olmak üzere yaşlı bireylerde DVT güvenle dışlanabildi [218]. Schouten ve arkadaşları D-dimer değerleri önerilen iki yaşa uyarlanmış eşik değeri (>50 yaşındaki hastalarda yaş $\times$ 10 $\mu\text{g/L}$ veya 60 yaşındaki hastalarda 750 $\mu\text{g/L}$) ile klasik eşik değeri derin ven trombozunun dışlanması için karşılaştırmış ve yaşa göre ayarlanmış eşik değerin daha üstün olduğu görülmüştür [215].

Pulmoner emboli varlığı ve lokalizasyonu pulmoner arterlerdeki yerleşimine göre sınıflandırılmıştır. Pulmoner arter darlık seviyesi periferik arterlerden santral arterlere doğru gittikçe hastaların D-dimer ortalamasının da orantılı olarak arttığı görülmüştür. Rawat ve arkadaşları pulmoner emboli şüphesi ve yüksek D-dimer düzeyi olan 30 hastayı inceleyen çalışmalarında, D-dimer düzeyinin hem pulmoner embolinin varlığı hem de embolinin boyutuyla orantılı olduğunu saptamışlardır [219]. Coşkun ve arkadaşları masif ve masif olmayan PE vakalarında D-dimer seviyelerini karşılaştırdı. Masif olan vakalarda D-dimer seviyesinin önemli ölçüde

yüksek olduğu; özellikle 6,6 mg/L'den yüksek olan vakaların muhtemelen masif emboli geçirdiği düşünöldü [220]. Kubak ve arkadaşları pulmoner emboli hastalarını periferik lobar ve santral olarak üçe ayrıldı. D-dimer değeri pulmoner embolinin yeri ile anlamlı korelasyon gösterdi, Spearman's rho: 0.43, P <0.01 [221].



6. LİMİTLER

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup hastane bilgi yönetim sisteminde kayıtlı olan veriler kullanılmıştır. Ancak çalışma tarihleri içerisindeki bazı hastaların verileri sisteme eksik kaydedildiği için bazı hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan hastaların 30 günlük mortalite bilgisine Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) üzerinden ulaşıldı ancak yabancı uyruklu olan hastalar eğer tekrar hastanemize başvurmamışlarsa bu hastaların mortalite verilerine ulaşamamıştır.

Hastaneye tekrar başvurular değerlendirilirken diğer hastanelere başvurulara ulaşamadığı için tekrar başvurular net değerlendirilememiştir.

Çalışmaya alma kriteri olarak pulmoner anjiyografi BT çekilen ve D-dimer çalışılan hatalar dahil edilmiştir. Ancak böbrek yetmezliği ve kontrast alerjisi gibi nedenlerle diğer görüntüleme yöntemleriyle PE tanısı alan hastaların çalışma dışı kalmasına neden olmuştur. Ayrıca MODS, sepsis, aort diseksiyon gibi ön tanılarla tetkik edilen hastalar da tarama sırasında karşımıza çıkmıştır ve bu hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Hastaların 2613'ü (%41,9) erkek, 3628'i (%58,1) kadın idi.
2. Hastaları yaş ortalaması $43,27 \pm 17,43$ (14-104) ve median yaş 40 idi.
3. 6240 hastanın hepsinde D-dimer testi çalışılmış; 1507 (%24,2) hastaya sonrasında pulmoner BT anjiyografi çekilmiştir. 4733 (%75,8) hastaya ise sadece D-dimer testi çalışılmıştır. Bu 1507 hastanın 147'sinde (%9,8) PE olduğu 1360'ında (%90,2) ise PE olmadığı saptanmıştır.
4. PE tanısı alan hastaların yaş ortalaması $49,11 \pm 18,01$, PE olmayan hastaların yaş ortalaması $52,79 \pm 19,08$ idi.
5. 6240 hastanın 1 aylık mortalitesine bakıldığında 20'sinin (%0,3) ex olduğu, %99,7'sinin sağ olduğu görüldü. Ex olan 20 hastanın 14'ünün sadece D-dimer çalışılan, ileri görüntüleme yapılmayan ve PE tanısı koyulmayan, ölüm sebebi sepsis, DİK, multiorgan yetmezliği, AKS gibi diğer nedenlere bağlı ölümler olduğu saptandı. Pulmoner BT anjiyografi çekilen hastalardan PE olmayan hastaların 4'ü (%0,3) ex olurken, PE tanısı alan hastaların 2'si (%1,4) ex olmuştur.
6. Hastaların D-dimer seviyesi yüksek olanların 1 aylık takiplerinde mortalite oranlarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (**p<0.001**). Ex olan hastalardaki D-dimer ortalaması $5.20 \pm 7,04$ iken, sağ olan hastalarda D-dimer ortalaması $1,03 \pm 2,72$ (**p=0,016**) tespit edildi.
7. Hastaların troponin değeri yüksek olanların 1 aylık takiplerinde mortalite oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (**p<0.001**).
8. PE tanısı alan hastaların D-dimer ortalaması $4,22 \pm 5,58$ (mg/L) iken PE'si olmayan hastalarda $1,67 \pm 2,64$ (mg/L) (**p<0.001**).
9. Ekokardiyografi incelemesinde sağ yüklenme bulgusu olan hastaların 1 aylık takiplerinde ölüm oranlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (**p=0.004**).
10. Hastaların acil servise başvurularındaki triaj skoruyla 1 aylık mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.
11. Bir aylık mortaliteyi etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi sonucunda troponin pozitifliği, yaş, elektrokardiyografi incelemesinde sağ

yüklenme bulgusu, EKG ritminin normal sinüs ritmi dışında bir ritim olması, EKG’de S1Q3T3 bulunması gibi faktörler istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

12. Hastaların EKG ritimleri incelendiğinde, %78 normal sinüs ritmi, %8,8 sinüs taşikardisi, %2 atrial fibrilasyon-flutter saptandı. Ek EKG bulgusu olarak %0,6 S1Q3T3, %3,9 komplet ya da inkomplet sağ dal bloğu, %0,3 inferior ve anterior derivasyonlarda T dalga negatifliği, %2,9 anterior derivasyonlarda T dalga negatifliği olduğu tespit edildi.
13. EKG ritmi ile mortalite ilişkisi incelendiğinde, normal sinüs ritmi olan hastalarda %0,1, sinüs taşikardisi olanlarda %2 ve atrial fibrilasyon veya flutter bulunan hastalarda %1,6 oranında mortalite görüldü. EKG’deki ek bulgular değerlendirildiğinde S1Q3T3 bulgusu olan hastalarda %2,6, komplet ya da inkomplet sağ dal bloğu olan hastalarda %1,2 ve anterior derivasyonlarda T dalga negatifliği olanlarda ise %0,4 mortalite oranı saptandı.
14. PE şüphesiyle acil servise başvurup D-dimer tetkiki çalışılıp ileri görüntüleme yapılmadan taburcu edilen hastaların 30 günlük tekrar benzer şikayetlerle acil servis başvurusu ile mortalite ilişkisi incelendi ve anlamlı bir ilişki bulunamadı.
15. Pulmoner arterdeki darlığın yeri (masif, ana pulmoner, lobar segmenter ve subsegmenter) ile mortalite arasındaki ilişkide çalışmamızda anlamlılık bulunamadı.
16. Troponin değerlerinin 1 aylık mortalite açısından prognoz tahmininde 0.027 ng/L eşik değerinin anlamlı olduğu görüldü.
17. Troponin düzeyinin PE varlığını tahmin etme açısından zayıf olduğu ve eşik değerin 0,01 ng/L olduğu bulundu.
18. D-dimer değerlerinin 1 aylık mortalite açısından prognoz tahmininde 2,7 mg/L eşik değerinin anlamlı olduğu görüldü.
19. D-dimer değerinin PE varlığını öngörmedeki eşik değeri 1,34 mg/L olarak belirlendi.

20. D-dimer düzeyinin <50, 50-60, 60-70, 70-80, >80 yaş aralıklarına göre PE varlığını öngörmedeki eşik değerleri sırasıyla 1,18, 1,19, 1,58, 1,79, 2,83 mg/L olarak belirlendi.
21. Emboli lokalizasyonu olarak periferik arterlerden santral arterlere doğru gittikçe hastaların D-dimer ortalamasının da orantılı olarak arttığı tespit edildi.
22. Pulmoner embolinin şiddetiyle (obstrükte damarın büyüklüğü) D-dimer seviyesi arasında zayıf ancak anlamlı korelasyon olduğu saptandı.



8. ÖZET

Pulmoner Emboli ile D-dimer Düzeyinin Korelasyonu ve Yaşa Göre Eşik Değerlerinin Belirlenmesi

Giriş ve Amaç: Acil servise göğüs ağrısı, dispne, takipne, senkop şikâyetleri ile başvuran hastalarda, pulmoner emboli, hayatı tehdit eden ve erken dönemde tanı konmaz ve tedavi başlanmaz ise ölüm oranlarının arttığı nedenlerden birisidir. Pulmoner emboli tanısında ilk olarak tanı algoritmaları ve sonrasında ise D-dimer gibi laboratuvar tetkikleri ve pulmoner BT anjiyografi gibi görüntüleme tetkikleri kullanılır. Çalışmanın birincil amacı, pulmoner BT anjiyografi ile pulmoner emboli tanısı konan hastalarda yaşa göre D-dimer eşik düzeylerinin belirlenmesi; ikincil amaçları ise D-dimer düzeyi ile radyografik olarak belirlenen pulmoner emboli şiddeti arasındaki ilişkinin saptanması ve ekokardiyografi ve elektrokardiyografi sonuçları ve 30 günlük mortalite arasındaki ilişkisinin belirlenmesidir.

Materyal ve Metod: 01 Ocak 2015 ile 30 Aralık 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisinde pulmoner BT anjiyografi çekimi yaptırılan ve D-dimer tetkiki istenen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları incelenerek, hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet), klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları, skorlamaları, görüntüleme raporları, hastaların 1 aylık mortalitesi ve 30 gün içinde aynı şikâyetler ile acil servise tekrar başvuruları değerlendirildi. Eksik dosya verisi olan ve PTE ön tanısı dışında istemi yapılan hastalar çalışmadan dışlandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 2613'i (%41,9) erkek, 3628'si (%58,1) kadın idi. Hastaları yaş ortalaması $43,27 \pm 17,43$ olarak saptandı. Pulmoner BT anjiyografi çekilen 1507 hastanın 147'sine (%9,8) PE tanısı konmuştur. Çalışma hastalarından 20'sinin (%0,3) 1 ay içerisinde ex olduğu saptandı. D-dimer değerinin PE varlığını öngörmedeki eşik değeri 1,34 mg/L olarak hesaplandı. D-dimer değerinin <50, 50-60, 60-70, 70-80, >80 yaş aralıklarına göre PE varlığını öngörmedeki eşik değerleri sırasıyla 1,18, 1,19, 1,58, 1,79, 2,83 mg/L hesaplandı. Pulmoner arter darlık seviyesi periferik arterlerden santral arterlere doğru gittikçe

hastaların D-dimer ortalamasının da orantılı olarak arttığı görülmüştür. Yüksek D-dimer seviyesi ($p<0.001$), yüksek troponin seviyesi ($p<0.001$) ve ekokardiyografide sağ yüklenme bulgusu olması ($p=0.004$) ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulundu. Çalışmamızda en çok mortalite görülen EKG ritmi sinüs taşikardisi (%2); en çok mortalite görülen ek EKG bulgusu S1Q3T3 (%2,6) olduğu bulundu. 1 aylık mortalite açısından prognoz tahmininde troponinin anlamlı eşik değeri 0.027 ng/L, D-dimerin anlamlı eşik değeri 2,7 mg/L olarak hesaplandı.

Sonuç: Yaş aralıklarına göre D-dimer eşik düzeyi çalışmamızca belirlenmiştir. Yaş arttıkça PE tanısı için D-dimer eşik değeri de artmaktadır. D-dimer düzeyi ile pulmoner emboli şiddeti arasında zayıf ancak anlamlı korelasyon bulunmaktadır. Elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları PE tanısını koymak ya da dışlamak için yeteri kadar güvenilir olmayıp, hekimin klinik karar verme süreçlerine yardımcı olarak kullanılabilirler.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner Embolizm, Yaşa Göre D-dimer, Pulmoner BT Anjiyografi

9. ABSTRACT

Correlation of Pulmonary Embolism with D-dimer Level and Determination of Cut-off Values According to Age

Introduction: Pulmonary embolism is one of the life-threatening causes in patients admitted to the emergency department with complaints of chest pain, dyspnea, tachypnea, and syncope. If the diagnosis is not made in the early period the mortality rates are increase. Diagnostic algorithms, laboratory tests such as D-dimer and imaging tests such as pulmonary CT angiography are used for the diagnosis of PE. The primary aim of the study is to determine the D-dimer cut-of values according to age in patients with pulmonary embolism. The secondary aims of the study were to determine the relationship between D-dimer level and the radiological severity of pulmonary embolism and to determine variables predicting 30-day mortality.

Material and Methods: Patients with D-dimer levels and who underwent pulmonary angiography CT between January 01, 2015 and December 30, 2019 were included in the study. Patient demographics (age and gender), clinical variables, laboratory results, and imaging reports of these patients were evaluated. Patients with incomplete files were excluded from the study.

Results: Of the patients included in the study, 2613 (41,9%) were male and 3628 (58,1%) were female. The mean age of the patients was 43.27 ± 17.43 years. Pulmonary angiography was performed in 1507 (24,2%) patients. Of these 1507 patients, 147 (9,8%) had PE. One month mortality rate was 0,3%. A significant correlation was found with mortality and D-dimer level ($p < 0.001$), troponin level ($p < 0.001$) and the presence of right ventricular overload on echocardiography ($p = 0.004$). Patients with sinus tachycardia (2%) and S1Q3T3 (2,6%) at the initial ECG had increase mortality rate. The cut-off value of troponin was 0.027 ng/L and the cut-off value of D-dimer was 2.7 mg/L to predict 1 month mortality. Cut-off values of D-dimer value to predict the presence of PE according to the age range <50, 50-60, 60-70, 70-80, >80, respectively 1.18, 1.19, 1.58, 1.79, 2.83 mg/L calculated. The average D-dimer level increased proportionally with the

radiographic severity of PE and more central PE means higher D-dimer level. However, there was a weak but significant correlation between the severity of the pulmonary embolism (the size of the obstructed vessel) and the D-dimer level.

Conclusion: D-dimer cut-off levels was determined in our study according to each decades. As the age increases, the D-dimer cut-off value for the diagnosis of PE also increases. There is a weak but significant correlation between D-dimer level and the severity of pulmonary embolism. Electrocardiography and echocardiography findings are not reliable enough to diagnose or exclude PE but they can be used in the clinical decision-making processes.

Key Words: Pulmonary Embolism, D-dimer for Age, Pulmonary Angiography CT

10. KAYNAKLAR

- [1] Rali P, Gandhi V, Malik K. Pulmonary embolism. *Crit Care Nurs Q* 2016; 39(2): 131–8. doi: 10.1097/CNQ.000000000000106
- [2] Arseven O, Ekim N, Müsellim B, Oguzulken IK, Okumuş NG, Ongen G, et al. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. 2015.
- [3] Rali PM, Criner GJ. Submassive pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(5): 588–98. doi: 10.1164/rccm.201711-2302CI
- [4] Sardi A, Gluskin J, Guttentag A, Kotler MN, Braitman LE, Lippmann M. Saddle pulmonary embolism: Is it as bad as it looks? A community hospital experience. *Crit Care Med* 2011; 39(11): 2413–8. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822571b2
- [5] Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, Piazza G, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: Current status and principles for the development of novel evidence: A scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 140(20): E774–801. doi: 10.1161/CIR.0000000000000707
- [6] Sista AK, Kuo WT, Schiebler M, Madoff DC. Stratification, Imaging, and Management of Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *Radiology* 2017; 284(1): 5–24. doi: 10.1148/radiol.2017151978
- [7] De Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Jimenez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014; 44(4): 942–50. doi: 10.1183/09031936.00194213
- [8] Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(11): 2363–71. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488
- [9] Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* 2016; 118(9): 1340–7. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841
- [10] Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe - The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98(4): 756–64. PMID: 17938798

- [11] Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017; 20(3): 135–40. doi: 10.1053/j.tvir.2017.07.002
- [12] Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37(3): 193–8. doi: 10.1055/s-0031-1273083
- [13] Jang MJ, Kim HJ, Bang SM, Lee JO, Yhim HY, Kim YK, Kim YK, et al. Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: a report from the Korean Venous Thromboembolism Working Party. *Thromb Res* 2012; 130(4): 199–202. doi: 10.1016/j.thromres.2012.07.019
- [14] Miller AC, British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58(6): 470–83. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.6.470>
- [15] Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age-and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: A nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation* 2011; 124(9): 1012–20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965020
- [16] Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Gal GL, Konstantides SV, Reitsma PH, et al. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Prim* 2018; 4: 18028. doi: 10.1038/nrdp.2018.28
- [17] Chung I, Lip GYH. Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33(5–6): 449–54. doi: 10.1159/000083844
- [18] Blann AD. How a damaged blood vessel wall contributes to thrombosis and hypertension. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33(5–6): 445–8. doi: 10.1159/000083843
- [19] Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Gal GL, Konstantinides SV, et al. Pulmonary embolism. *Nature Reviews Disease Primers* 2018; 4(1): 1–1.
- [20] Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am* 2019; 103(3): 549–64. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.013>
- [21] Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008; 117(13): 1717–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584

- [22] McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971; 28(3): 288–94. doi: 10.1016/0002-9149(71)90116-0
- [23] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41(4): 543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
- [24] Marcus JT, Gan CTJ, Zwanenburg JJM, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, et al. Interventricular Mechanical Asynchrony in Pulmonary Arterial Hypertension. Left-to-Right Delay in Peak Shortening Is Related to Right Ventricular Overload and Left Ventricular Underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(7): 750–7. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.041
- [25] Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011; 1(3): 365–76. doi: 10.4103/2045-8932.87302
- [26] Fréchette E, Deslauriers J. Surgical Anatomy of the Bronchial Tree and Pulmonary Artery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18(2): 77–84. doi: 10.1053/j.semtcvs.2006.06.002
- [27] Kandathil A, Chamarthi M. Pulmonary vascular anatomy & anatomical variants. *Cardiovasc Diag Ther* 2018; 8(3): 201–7. doi: 10.21037/cdt.2018.01.04
- [28] Ercan FF. D-Dimer değeri yüksek olup pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiografisinde pulmoner emboli saptanmayarak taburcu edilen hastaların 28 günlük mortalitelerinin araştırılması. Dokuz Eylül Ü Tıp F Acil Tıp AD Uzmanlık Tezi, Tez Danışmanı: Prof. Dr Ercan Aksay, İzmir 2018.
- [29] Elliott FM, Reid L. Some new facts about the pulmonary artery and its branching pattern. *Clin Radiol* 1965; 16(3): 193–8. doi: 10.1016/s0009-9260(65)80042-3
- [30] Porres DV, Morenza OP, Pallisa E, Roque A, Andreu J, Martínez M. Learning from the pulmonary veins. *Radiographic* 2013; 33(4): 999–1023. doi: 10.1148/rg.334125043
- [31] Berceli SA. Autogenous Grafts. Ninth Edit. Elsevier Inc.; 2014.
- [32] Goldman MP, Weiss RA. Phlebology and Treatment of Leg Veins, Fourth Edi. Elsevier Ltd.; 2012.
- [33] Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism *F1000 Res* 2020; 44. doi: 10.12688/f1000research.21347.1

- [34] Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42(8): 808–20. doi: 10.1055/s-0036-1592333
- [35] Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TMM, O’Fallon WM, Melton 3rd LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158(6): 585–93. doi: 10.1001/archinte.158.6.585
- [36] van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: Where are we now?. *J Thromb Haemost* 2011; 9(2): 257–66. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04148.x
- [37] Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CV, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343: d6423. doi: 10.1136/bmj.d6423
- [38] Parkin L, Sweetland S, Balkwill A, Green J, Reeves G, Beral V. Body mass index, surgery, and risk of venous thromboembolism in middle-aged women: A cohort study. *Circulation* 2012; 125(15): 1897–904. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063354
- [39] Goldhaber SZ. 84 - Pulmonary Embolism, Eleventh E. Elsevier Inc.; 2020.
- [40] Nauffal D, Ballester M, Lopez Reyes R, Jimenez D, Otero R, Quintavalla R, et al. Influence of recent immobilization and recent surgery on mortality in patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012; 10(9): 1752–60. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04829.x
- [41] Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23-1): 9-16. doi: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6
- [42] Khorana A, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111(10): 4902–7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327
- [43] Truong TTN, Jones DS, Dunn AS. Pulmonary embolism. *Hospital Medicine Clinics* 2014; 3(4): 479–93. <https://doi.org/10.1016/j.ehmc.2014.06.002>
- [44] Avgerinos E, Chaer RA. Pulmonary Embolism: Presentation, Natural History, and Treatment, Ninth Edit. Elsevier Inc.; 2017.
- [45] Ryu JH, Olson EJ, Pellikka PA. Clinical recognition of pulmonary embolism: Problem of unrecognized and asymptomatic cases. *Mayo Clin Proc* 1998; 73(9): 873–9. doi: 10.44065/73.9.873

- [46] Jr KVL, Sterling M. 42 - Acute Pulmonary Embolism, Fifth Edit. Elsevier Inc., 2020.
- [47] Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 399(47): 4186-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehy631
- [48] Heinrich F. Pulmonary embolism, Eighth Ed., vol. 21, no. 7. Elsevier Ltd, 1970.
- [49] Moya Mir S. Pulmonary embolism. *Rev Clin Esp* 1995; 195(5): 283–5.
- [50] Morris TA, Fedullo PF. Disorders of the Pulmonary. Sixth Edit. Elsevier Inc., 2020.
- [51] Pulmonary Embolism- ClinicalKey. [Online]. Available: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323713337007621?scrollTo=%23top>. [Accessed: 16-Aug-2020].
- [52] Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2105–8. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.2004204
- [53] van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295(2): 172–9. doi: 10.1001/jama.295.2.172
- [54] Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Gal GL, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168(19): 2131–6. doi: 10.1001/archinte.168.19.2131
- [55] Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 99(1): 229–34. doi: 10.1160/TH07-05-0321
- [56] Ceriani E, Gal GL, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(5): 957–70. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x
- [57] Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. 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(5): 886-92. PMID: 19404542
- [58] Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of wells criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004; 44(5): 503–10. doi: 10.1016/j.annemergmed.2004.04.002
- [59] Kruip MJHA, Söhne M, Nijkeuter M, Kwakkel-Van Erp HM, Tick LW, Halkes SJM, Prins MH, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2006; 260(5): 459–66. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01709.x
- [60] van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, Faber LM, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017; 390(10091): 289–97. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30885-1
- [61] Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2(8): 1247–55. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00790.x
- [62] Penalzoza A, Soulie C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuysen A, Kouri DE, et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol* 2017; 4(12): 615–21. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30210-7
- [63] Goldhaber SZ, Piazza G. *Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis*. Fourth Ed., Elsevier Inc., 2012.
- [64] Weinberg A, Tapson VF. *Pulmonary Embolism*. Fifth Edit. Elsevier Inc., 2020.
- [65] Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015; 22(10): 1127–37. doi: 10.1111/acem.12769
- [66] Gupta S, Davies AR. *Pulmonary embolism*. Eighth Edi. Elsevier Ltd, 2020.
- [67] Burns E. ECG changes in Pulmonary Embolism • LITFL • ECG Library Diagnosis. 2019. [Online]. Available: <https://litfl.com/ecg-changes-in-pulmonary-embolism/>. [Accessed: 03-Sep-2020].

- [68] Cloutier LM. Diagnosis of pulmonary embolism. *Clin J Oncol Nursing* 2007; 11(3): 343–8. DOI:10.1188/07.CJON.343-348
- [69] Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(19): 2411–20. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.024
- [70] Demelo-Rodriguez P, Galeano-Valle F, Salzano A, Biskup E, Vríz O, Cittadini A, et al. Pulmonary Embolism: A Practical Guide for the Busy Clinician. *Heart Fail Clin* 2020; 16(3): 317–30. doi: 10.1016/j.hfc.2020.03.004
- [71] Olson JD. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications. in *Advances in Clinical Chemistry*, vol. 69, Academic Press Inc., 2015; 1–46.
- [72] Dindo D, Breitenstein S, Hahnloser D, Seifert B, Yakarisik S, Asmis LM, et al. Kinetics of D-dimer after general surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20(5): 347–52. doi: 10.1097/MBC.0b013e32832a5fe6
- [73] Fibrin degradation product - Wikipedia. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Fibrin_degradation_product. [Accessed: 05-Sep-2020].
- [74] Lippi G, Franchini M, Targher G, Favaloro EJ. Help me, Doctor! My D-dimer is raised. *Ann Med* 2008; 40(8): 594–605. doi: 10.1080/07853890802161015
- [75] Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of D-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. *N Am J Med Sci* 2014; 6(10) 491–9. doi: 10.4103/1947-2714.143278
- [76] Kline JA, Kabrhel C. Emergency evaluation for pulmonary embolism, part 2: Diagnostic approach. *J Emerg Med* 2015; 49(1): 104–17. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.041
- [77] Thompson BT, Kabrhel C. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism - UpToDate. Wolters & Kluwer 2018; 1–53.
- [78] Uresandi F, Blanquar J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Perez Rodriguez E, et al. Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and Follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol (English Ed)* 2004; 40(12): 580–94.
- [79] Dagkiran H, Atas R, Tomic I, Plachtzik C, Geisler T, Gawaz MP, et al. Severe Pulmonary Embolism with Negative D-Dimer-Testing. *J Cardiol Ther* 2015; 2(1): 265–8.

- [80] Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, McPherson RA. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Lab Med* 2016; 47(2): 90–102. doi: 10.1093/labmed/lmw001
- [81] Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: A systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2): 296–304. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x
- [82] Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Gal GL, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352(17): 1760–8. doi: 10.1056/NEJMoa042905
- [83] Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, Mos ICM, Goekoop RJ, Rodger MA, et al. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: A meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 125(4): 123–7. doi: 10.1016/j.thromres.2009.11.009
- [84] Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109(5): 357–61. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00493-9
- [85] Barth BE, Waligora G, Gaddis GM. Rapid Systematic Review: Age-Adjusted D-Dimer for Ruling Out Pulmonary Embolism. *J Emerg Med* 2018; 55(4): 586–92. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.07.003
- [86] Righini M, van Es J, Exter PLD, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311(11): 1117–24. doi: 10.1001/jama.2014.2135
- [87] Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with d-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med* 2019; 381(22): 2125–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1909159
- [88] Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: New diagnostic threshold are need. *Clin Chem* 2005; 51(5): 825–9. doi: 10.1373/clinchem.2004.044883
- [89] Damodaram M, Kaladindi M, Luckit J, Yoong W. D-dimers as a screening test for venous thromboembolism in pregnancy: Is it of any use? *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2009; 29(2): 101–3. doi: 10.1080/01443610802649045
- [90] van Der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ainle FN, van Bemmel T, Bertoletti L, et al. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of

- suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1139–49. doi: 10.1056/NEJMoa1813865
- [91] Jennersjö CM, Fagerberg IH, Karlander SG, Lindahl TL. Normal D-dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16(7) 517–23. doi: 10.1097/01.mbc.0000187649.29204.f3
- [92] De Monyé W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, Pattynama PMT, Büller HR, et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(3): 345–8. doi: 10.1164/ajrccm.165.3.2104099
- [93] Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, Slosman D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of Pulmonary Embolism Extent by Clinical Findings, D-dimer Level and Deep Vein Thrombosis Shown by Ultrasound. *Thromb Haemost* 2001; 86(5): 1156-60. PMID: 11816700
- [94] SIGN Scottish Guideline. Acute Coronary Syndrome Immediate assessment, diagnosis and treatment. 2016 vol. 01. <https://www.sign.ac.uk/media/1156/pat148.pdf>
- [95] Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123(6): 1947–52. doi: 10.1378/chest.123.6.1947
- [96] Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Circulation* 2007; 116(4): 427–33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421
- [97] Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance Jr JW, Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012; 39(4): 919–26. doi: 10.1183/09031936.00088711
- [98] Klok FA, Mos ICM, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4): 425–30. doi: 10.1164/rccm.200803-459OC
- [99] Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac Biomarkers for Risk Stratification of Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 2003; 108(18): 2191–4. doi: 10.1161/01.CIR.0000100687.99687.CE
- [100] Agterof MJ, Schutgens REG, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EFM, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary

- embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010; 8(6): 1235–41. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03831.x
- [101] Mookadam F, Jiamsripong P, Goel R, Warsame TA, Emani UR, Khandheria BK. Critical Appraisal on the Utility of Echocardiography in the Management of Acute Pulmonary Embolism. *Cardiol Rev* 2010; 18(1): 29–37. doi: 10.1097/CRD.0b013e3181c09443
- [102] Come PC. Echocardiographic Evaluation of Pulmonary Embolism and Its Response to Therapeutic Interventions. *Chest* 1992; 101(4): 151-62.
- [103] Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101(24): 2817–22. doi: 10.1161/01.cir.101.24.2817
- [104] Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29(9): 907–13. doi: 10.1016/j.echo.2016.05.016
- [105] Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, Oniszh K, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002; 90(5): 507–11. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02523-7
- [106] Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30(7): 714-23. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.004
- [107] Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005; 6(1): 11–4. doi: 10.1016/j.euje.2004.06.002
- [108] Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barron M, et al. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2014; 12(7): 1020–7. doi: 10.1111/jth.12589
- [109] Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin--Smith J, Bibi S, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency Physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2014; 63(1): 16–24. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.08.016
- [110] Perrier A, Bounnameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism [2] (multiple letters). *Ann Int Med*

- 1998; 128(3): 243-5. author reply 244-5. doi: 10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00015
- [111] Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006; 95(6): 963–6. doi: 10.1160/TH06-03-0158
- [112] Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016; 14(9): 1765–72. doi: 10.1111/jth.13407
- [113] Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2018; 13(4): 567–74. doi: 10.1007/s11739-017-1681-1
- [114] Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy A, et al. Peripheral pulmonary arteries: How far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219(3): 629–36. doi: 10.1148/radiology.219.3.r01jn32629
- [115] Stein PD, Hull RD. Multidetector computed tomography for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(5): 384–8. doi: 10.1097/MCP.0b013e32821acdbe
- [116] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2006; 354(22): 2317–27. doi: 10.1056/NEJMoa052367
- [117] Belzile D, Jacquet S, Bertoletti L, Lacasse Y, Lambert C, Lega JC, et al. Outcomes following a negative computed tomography pulmonary angiography according to pulmonary embolism prevalence: a meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2018; 16(6): 1107–20. doi: 10.1111/jth.14021
- [118] Wagner HN, Sabiston DC, McAfee JG, Tow D, Stern HS. Diagnosis of Massive Pulmonary Embolism in Man By Radioisotope Scanning. *N Engl J Med* 1964; 271(8): 377–84. doi: 10.1056/NEJM196408202710801
- [119] 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. *Eur J Nuclear Med Molec Imaging* 2009; 36(3): 505–21. doi: 10.1007/s00259-008-1014-8

- [120] Potchen EJ, Evens RG. The physiologic factors affecting regional ventilation and perfusion. *Semin Nucl Med* 1971; 1(2): 153–60. doi: 10.1016/s0001-2998(71)81014-0
- [121] Waxman AD, Bajc M, Browwn M, Fahey FH, Freeman LM, Haramati LB, et al. Appropriate use criteria for ventilation-perfusion imaging in pulmonary embolism: Summary and excerpts. *J Nucl Med* 2017; 58(5): 13-5. PMID: 28461589
- [122] Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994; 193(1): 103–7. doi: 10.1148/radiology.193.1.8090877
- [123] Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: Sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008; 246(3): 941–6. doi: 10.1148/radiol.2463070270
- [124] Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2007; 298(23): 2743–53. doi: 10.1001/jama.298.23.2743
- [125] 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): 259–63. doi: 10.1136/bmj.331.7511.259
- [126] Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: Results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(5): 1387–93. doi: 10.1164/ajrccm.154.5.8912753
- [127] van Es J, Douma RA, Hezemans REL, Penaloza A, Motte S, Erkens PGM, et al. Accuracy of X-ray with perfusion scan in young patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015; 136(2): 221–4. doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.018
- [128] Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: Head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009; 50(12): 1987–92. doi: 10.2967/jnumed.108.061606

- [129] Parekh A, Graham R, Redman S. Ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography: A service evaluation. *Nucl Med Commun* 2017; 38(8): 672–5. doi: 10.1097/MNM.0000000000000693
- [130] Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, Loh NK, Ryan GF. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J* 2012; 42(11): 1257–61. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02939.x
- [131] Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barre O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: Prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000; 217(2): 447–55. doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv01447
- [132] PIOPED Investigation. Value of the Ventilation/Perfusion Scan in Acute Pulmonary Embolism: Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263(20): 2753–9. doi: 10.1001/jama.1990.03440200057023
- [133] Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: Relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210(3): 689–91. doi: 10.1148/radiology.210.3.r99mr41689
- [134] Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85(2): 462–8. doi: 10.1161/01.cir.85.2.462
- [135] Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011; 124(19): 2139–44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023689
- [136] Tsuchiya N, van Beek Edwin Jr, Ohno Y, Hatabu H, Kauczor HU, Swift A, et al. Magnetic resonance angiography for the primary diagnosis of pulmonary embolism: A review from the international workshop for pulmonary functional imaging. *World J Radiol* 2018; 10(6): 52–64. doi: 10.4329/wjr.v10.i6.52
- [137] Johns CS, Schiebler ML, Swift AJ. Commentary on: Survey of UK imaging practice for the investigation of pulmonary embolism in pregnancy. *Clin Radiology* 2017; 72(8): 702–3. doi:https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.04.018
- [138] Li J, Feng L, Li J, Tang J. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for acute pulmonary embolism - A systematic review and meta-analysis. *Vasa* 2016; 45(2): 87–101. doi: 10.1024/0301-1526/a000509

- [139] Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144(3): 157–64. doi: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00003
- [140] Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12): 2245–51. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00479-0
- [141] Koc M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, et al. Outcome of patients with right heart thrombi: The Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J* 2016; 47(3): 869–75. doi: 10.1183/13993003.00819-2015
- [142] Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164(22): 2483–7. doi: 10.1001/archinte.164.22.2483
- [143] VAN Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MHH, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295(2): 172–9. doi: 10.1001/jama.295.2.172
- [144] Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index: A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 100(5): 943–8. doi: 10.1160/th08-05-0285
- [145] Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: An international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378(9785): 41–8. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60824-6
- [146] Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170(15): 1383–9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.199
- [147] Jiménez D, Aujesky D, Diaz G, Monreal M, Otero R, Marti D, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(9): 983–91. doi: 10.1164/rccm.200908-1204OC

- [148] Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1402–11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097
- [149] Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019; 40(11): 902–10. doi: 10.1093/eurheartj/ehy873
- [150] Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97(19): 1946–51. doi: 10.1161/01.cir.97.19.1946
- [151] Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* 2017; 24(3): 230–32. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000420
- [152] Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27(3): 540–4. doi: 10.1097/00003246-199903000-00032
- [153] Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* 2012; 9(3): 228–35. doi: 10.1007/s11897-012-0104-x
- [154] Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60(2.): 132–5. doi: 10.1097/00000542-198402000-00009
- [155] Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(1): 130–6. doi: 10.1164/ajrccm/145.1.130
- [156] 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. *Ann Pharmacother* 2010; 44(6): 994–1002. doi: 10.1345/aph.1M615
- [157] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2): e24S–e43S. doi: 10.1378/chest.11-2291

- [158] Popova LV, Kondratieva TB, Aksenova MB, Khlevchuk TV, Kanevskaya MZ. Recommendations on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (Based on 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide). *Kardiologiya* 2019; 59(5): 68–79. doi: 10.18087/cardio.2019.5.2633
- [159] Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: Evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124(12): 1968–75. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232
- [160] Gregory YH Lip; Russell D Hull, “Venous thromboembolism: Initiation of anticoagulation (first 10 days),” UpToDate, pp. 1–32, 2020.
- [161] Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(1): 187–205. doi: 10.1007/s11239-015-1319-y
- [162] Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation* 2011; 124(23): 2554–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019737
- [163] Kheiri B, Abdalla A, Haykal T, Osman M, Ahmed S, Hassan M, et al. Meta-Analysis of Genotype-Guided Versus Standard Dosing of Vitamin K Antagonists. *Am J Cardiol* 2018; 21(7): 879–87. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.023
- [164] Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341(8844): 507–11. doi: 10.1016/0140-6736(93)90274-k
- [165] Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J. Cardiol* 1997; 80(2): 184–8. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00315-9
- [166] Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: A narrative review. *J Intensive Care* 2018; 6(1): 16. doi: 10.1186/s40560-018-0286-8
- [167] Marti C, John G, Konstantinidies S, Combescure C, Sanchez O, Lannkeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36(10): 605–14. doi: 10.1093/eurheartj/ehu218

- [168] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35(43): 3033–69. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283
- [169] Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Bayer--Westendorf J, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(12) 1536–44. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.039
- [170] Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ, et al. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: Systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol* 2016; 225: 128–39. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.036
- [171] Pasrija C, Kronfli A, Rouse M, Raithel M, Bittle GJ, Pousatis S, et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: A single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155(3): 1095-106. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.139
- [172] Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155(3): 1084-90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.07.074.
- [173] Decousus H, PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112(3): 416–22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834
- [174] Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: The Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011; 9(8): 1500–7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x
- [175] Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Typical symptoms for prediction of outcome and risk stratification in acute pulmonary embolism. *Int Angiol* 2016; 35(2): 184–91. PMID: 25743032
- [176] Dogan C, Comert SS, Caglayan B, Mutlu S, Fidan A, Kırıl N. Pulmoner Trombo-Emboli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastalıkları Derg* 2016; XXX(1): 15-21.
- [177] Cavus UY, Yildirim S, Sönmez E, Ertan Ç, Özeke Ö. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Turkish J Med Sci* 2014; 44(1): 50-5. <https://doi.org/10.3906/sag-1302-47>

- [178] Hakemi EU, Alyousef T, Dang G, Hakmei J, Doukky R. The prognostic value of undetectable highly sensitive cardiac troponin I in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2015; 147(3): 685–94. doi: 10.1378/chest.14-0700
- [179] Huynh N, Fares WH, Brownson K, Brahmandam A, Lee AI, Dardik A, et al. Risk factors for presence and severity of pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2018; 6(1): 7–12. doi: 10.1016/j.jvsv.2017.08.015
- [180] PIOPED Investigators. Value of the Ventilation/Perfusion Scan in Acute Pulmonary Embolism: Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263(20): 2753–9. doi: 10.1001/jama.1990.03440200057023
- [181] Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-Dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: A multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116(5): 291–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.041
- [182] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135(2): 98–107. doi: 10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010
- [183] Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost* 2004; 2(8): 1244–6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00795.x
- [184] Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Kızılcın O, Gunen H. Altmışüç Pulmoner Emboli Olgusunun Retrospektif Değerlendirilmesi / A retrospective analysis of 63 cases of pulmonary embolism. *Solunum Hastalıkları* 2004; 15: 15-21.
- [185] Kadioğlu E. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi acil tıp kliniğinde pulmoner emboli tanısı konan hastaların geriye dönük 5 yıllık incelenmesi. [Online]. Available: http://katalog.istanbul.edu.tr/client/tr_TR/default_tr/search/detailnonmodal?qu=Atatürk+Üniversitesi.&d=ent%3A%2F%2FSD_ILS%2F0%2FSD_ILS%3A2002037~ILS~0&ps=300. [Accessed: 28-Dec-2020].
- [186] Tanabe Y, Obayashi T, Yamamoto T, Takayama M, Nagao K. Predictive value of biomarkers for the prognosis of acute pulmonary embolism in

- Japanese patients: Results of the Tokyo CCU Network registry. *J Cardiol* 2015; 66(6): 460-5. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.03.002>
- [187] Dahhan T, Siddiqui I, Tapson VF, Velazquez EJ, Sun S, Davenport CA, et al. Clinical and echocardiographic predictors of mortality in acute pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound* 2016; 14(1): 44. doi: 10.1186/s12947-016-0087-y
- [188] Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Querol-Borras JM, Climent JL, Gomez E, et al. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 126(4): 1087–92. doi: 10.1378/chest.126.4.1087
- [189] di Castelnuovo A, de Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, Olivieri M, Zito F, 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(9): 1476–80. doi: 10.3324/haematol.2012.083410
- [190] 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* 2015; 44(4): 327–34. doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.03.007
- [191] Tick LW, Nijkeuter M, Kramer MHH, Hovens MMC, Büller HR, Leebeek FWG, et al. High D-dimer levels increase the likelihood of pulmonary embolism. *J Intern Med* 2008; 264(2): 195–200. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01972.x
- [192] Yılmaz S, Topçu F, Şen HS, Abakay O, Yılmaz Z. Combination of Wells clinical score and high D-dimer levels in the diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Exp Investig* 2015; 5(4): 557–62
- [193] Kalkan AK, Ozturk D, Erturk M, Kalkan ME, Cakmak HA, Oner E, et al. The diagnostic value of serum copeptin levels in an acute pulmonary embolism. *Cardiol J* 2016; 23(1): 42–50. doi: 10.5603/CJ.a2015.0077
- [194] Akbas SH, Can M, Kılıcaslan I, Ozdem S, Cete Y, Gultekin M. Acil Servise Başvuran Yüksek D-dimer Düzeyli Hastalarda Tanı Dağılımı ve D-dimer Düzeylerinin Hastaneye Yatış ve Ölüm Oranları ile İlişkisi. *Turkish J Emerg Med* 2004; 4(4): 149-54. <https://www.turkjemergmed.com/abstract/139/tur>
- [195] Miniati M, Monti S, Di Ricco G, Marini C, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001; 110(7): 528–35. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00693-3
- [196] Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004; 125(4): 1539–45. doi: 10.1378/chest.125.4.1539

- [197] ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Int Med* 2004; 164(15): 1685–9. doi: 10.1001/archinte.164.15.1685
- [198] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29(18): 2276–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310
- [199] Jiménez Castro D, Marti D, Diaz G, Molina J, Del Rey S, Garcia-Rull S, et al. Troponin I and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2008; 31(4): 847–53. doi: 10.1183/09031936.00113307
- [200] Liu M, Miao R, Guo X, Zhu L, Zhang H, Hou Q, et al. Saddle Pulmonary Embolism: Laboratory and Computed Tomographic Pulmonary Angiographic Findings to Predict Short-term Mortality. *Hear Lung Circ* 2017; 26(2): 134–42. doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.019
- [201] Casazza F, Pacchetti I, Rulli E, Roncon L, Zonzin P, Zuin M, et al. Prognostic significance of electrocardiogram at presentation in patients with pulmonary embolism of different severity. *Thromb Res* 2018; 163: 123–7. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.025
- [202] Tetik S. Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi erişkin acil servisinde pulmoner emboli tanısı alan hastaların değerlendirilmesi. Trakya Ü Tıp F Acil Tıp AD Uzmanlık Tezi, Tez Danışmanı: Dr.Öğr.Ü Ömer Salt, Edirne 2018.
- [203] Ghaye B, Ghuysen A, Willems V, Lambermont B, Gerard P, D'Orio V, et al. Severe pulmonary embolism: Pulmonary artery clot load scores and cardiovascular parameters as predictors of mortality. *Radiology* 2006; 239(3): 884–91. doi: 10.1148/radiol.2392050075
- [204] Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP, et al. Helical CT Pulmonary Angiography Predictors of In-Hospital Morbidity and Mortality in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *J Thoracic Imaging* 2003; 18(4): 207–16. doi: 10.1097/00005382-200310000-00001
- [205] Hilal E, Neslihan Y, Gazi G, Sinan T, Ayfer AZ. Does the mean platelet volume have any importance in patients with acute pulmonary embolism? *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125(13–14): 381–5. doi: 10.1007/s00508-013-0380-9

- [206] Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gomez L, Marti D, Briongos S, Monreal M, et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2011; 66(1): 75–81. doi: 10.1136/thx.2010.150656
- [207] Choi HS, Kim KH, Yoon HJ, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, et al. Usefulness of cardiac biomarkers in the prediction of right ventricular dysfunction before echocardiography in acute pulmonary embolism. *J Cardiol* 2012; 60(6): 508–13. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.07.006
- [208] Müller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA. Release Kinetics of Cardiac Troponin T in Survivors of Confirmed Severe Pulmonary Embolism. *Clin Chem* 2002; 48(4): 673–5. PMID: 11901075
- [209] Grau E, Tenias JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Perez JL, et al. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med* 2007; 35(8): 1937–41. doi: 10.1097/01.CCM.0000277044.25556.93
- [210] Klok FA, Djurabi RK, Nijkeuter M, Eikenboom HCJ, Leebeek FWG, Kramer MHH, et al. High D-dimer level is associated with increased 15-d and 3 months mortality through a more central localization of pulmonary emboli and serious comorbidity. *Br J Haematol* 2008; 140(2): 218–22. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06888.x
- [211] Agterof MJ, Agterof MJ, van Bladel ER, Schutgens REG, Snijder RJ, Tromp EAM, et al. Risk stratification of patients with pulmonary embolism based on pulse rate and D-dimer concentration. *Thromb Haemost* 2009; 102(4): 683–7. doi: 10.1160/TH09-04-0229
- [212] Kline JA, Hernandez-Nino J, Rose GA, Norton HJ, Camargo CA. Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. *Crit Care Med* 2006; 34(11): 2773–80. doi: 10.1097/01.CCM.0000241154.55444.63
- [213] Cini M, Legnani C, Frascaro M, Sartori M, Cosmi B, Palareti G. D-dimer use for deep venous thrombosis exclusion in elderly patients: a comparative analysis of three different approaches to establish cut-off values for an assay with results expressed in D-dimer units. *Int J Lab Hematol* 2014; 36(5): 541–7. doi: 10.1111/ijlh.12184
- [214] Haas FJLM, Schutgens REG, Biesma DH. An age-adapted approach for the use of D-dimers in the exclusion of deep venous thrombosis. *Am J Hematol* 2009; 84(8): 488–91. doi: 10.1002/ajh.21455
- [215] Schouten HJ, Koek HL, Oudega R, Geersing GJ, Janssen KJM, van Delden JJM, et al. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for

- exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: Retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ* 2012; 344: e2985. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e2985>
- [216] Jaconelli T, Eragat M, Crane S. Can an age-adjusted D-dimer level be adopted in managing venous thromboembolism in the emergency department? A retrospective cohort study. *Eur J Emerg Med* 2018; 25(4): 288–94.
- [217] Nagel SN, Steffen IG, Schwartz S, Hamm B, Elgeti T. Age-dependent diagnostic accuracy of clinical scoring systems and D-dimer levels in the diagnosis of pulmonary embolism with computed tomography pulmonary angiography (CTPA). *Eur Radiol* 2019; 29(9): 4563–71. doi: [10.1007/s00330-019-06039-5](https://doi.org/10.1007/s00330-019-06039-5)
- [218] Douma RA, Tan M, Schutgens REG, Bates SM, Perrier A, Legnani C, Biesma DH, et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica* 2012; 97(10): 1507–13. doi: [10.3324/haematol.2011.060657](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.060657)
- [219] Rawat N, Mathur N, Rawat K, Mathur M, Tinna R, Kakkar R, et al. Correlation of D-Dimer level with the presence and severity of pulmonary embolism on computed tomography pulmonary angiography. *J Assoc Physicians India* 2018; 66(10): 40–1. PMID: 31317707
- [220] Coskun F, Yilmaz D, Ursavas A, Uzaslan E, Ege E. Relationship between disease severity and D-dimer levels measured with two different methods in pulmonary embolism patients. *Multidiscip Respir Med* 2010; 5(3): 168–72. doi: [10.1186/2049-6958-5-3-168](https://doi.org/10.1186/2049-6958-5-3-168)
- [221] Kubak MP, Lauritzen PM, Borthne A, Ruud EA, Ashraf H. Elevated d-dimer cut-off values for computed tomography pulmonary angiography-d-dimer correlates with location of embolism. *Ann Transl Med* 2016; 4(11): 212. doi: [10.21037/atm.2016.05.55](https://doi.org/10.21037/atm.2016.05.55)