

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz
Anabilim Dalı

**PUMONER EMBOLİ TANISINDA D-DİMER,
FİBRİNOJEN VE D-DİMER/FİBRİNOJEN
ORANININ YERİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Süreyya YILMAZ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Füsun TOPÇU

DİYARBAKIR – 2010

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
Teşekkür	3
Kısaltmalar	4
A- GİRİŞ VE AMAÇ	6
B- GENEL BİLGİLER	7
B.1.TANIM	7
B.2. EPİDEMİYOLOJİ	8
B.3.ETYOPATOGENEZ	8
B.4. PULMONER TROMBOEMBOLİ'DE AKCİĞER'DE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER	12
B.5. RİSK FAKTÖRLERİ	13
B.6. PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE KLİNİK	17
B.7.PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE TANI	22
B.8. TANI VE TEDAVİ ALGORİTMALARI	37
B.9. PULMONER TROMBOEMBOLİZM TEDAVİSİ	46
C. MATERYAL VE METOD	59
D. BULGULAR	61
E. TARTIŞMA	70
F. SONUÇLAR	78
G. ÖZET	80
H. SUMMARY	82
I. KAYNAKLAR	84

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, anlayış ve hoşgörülü destekleri ile eğitimime bulundukları katkıları nedeniyle başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez yöneticim sayın Prof.Dr. Füsün TOPÇU olmak üzere hocalarım Prof.Dr. Mehmet COSKUNŞEL, Prof.Dr. Recep IŞIK, Prof.Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT, Doç.Dr. Gökhan KIRBAŞ, Yrd.Doç.Dr. Tekin YILDIZ, Yrd.Doç.Dr. Levent AKYILDIZ, Yrd.Doç.Dr. Güngör ATEŞ, Yrd.Doç.Dr. Abdurrahman ABAKAY, Yrd.Doç.Dr. Ahmet Çetin TANRIKULU ve Yrd.Doç.Dr. Cengizhan Sezgi'ye saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen İç Hastalıkları AD, Kardiyoloji AD, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji AD ve Radyoloji AD başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Verilerin değerlendirilmesi ve analiz yöntemlerinin seçiminde biyoistatistik alanındaki tecrübelerinden faydalandığım sayın Doç.Dr. Ali Kemal KADIROĞLU'na yardımlarından ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Klinikteki asistanlığım süresince birlikte çalışma şansını yaşadığım tüm doktor arkadaşlarım, hemşireler ve personellere teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni her zaman destekleyen sevgili annem ve kardeşlerime, asistanlığımın en zorlu günlerinde sürekli yanımda olan, bana destek veren, sevgili eşime, dünyaya tatlısı, mutluluk kaynağım ve bana annelik duygusu gibi yüce bir duygu yaşatan canım kızım Dilay'a en içten duygularıyla sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Süreyya YILMAZ

Diyarbakır, 2010

KISALTMALAR

AKG: Kan gazları
ATIII: Antitrombin III
aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BT: Bilgisayarlı tomografi
BNP: Brain natriüretik peptid
CTPA: Kompüterize tomografik pulmoner anjiyografi
CCl₄: Karbon tetraklorür
cTnT: Kardiyak troponin
DVT: Derin ven trombozu
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin
D/F: D-dimer/fibrinojen
DUS: Doppler ultrasonografi
EKO: Ekokardiyografi
EKG: Elektrokardiyogram
F1.2: Fragman 1.2
FYÜ: Fibrin yıkım ürünleri
F: Faktör
FPA: Fibrinopeptid A
FPB: Fibrinopeptid B
HT: Hipertansiyon
INR: international normalized ratio
KKY: Konjestif kalp yetersizliği
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KKP: Kronik kor pulmonale
MRA: Manyetik Rezonans Anjiyografi
NPD: Negatif prediktif değeri
NT-proBNP: N-terminal probrain natriüretik peptid
PE: pulmoner emboliler
PPD: pozitif prediktif değeri
PA: Protrombin aktivatörü
PF3: “trombosit faktör 3”
PC: Protein C
PS: Protein S

PAB: pulmoner arter basıncının
PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PCC: protrombin kompleks konsantrasyonu
PHT: Pulmoner hipertansiyon
RV: Sağ ventrikül
rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
ROC: Receiver Operating Characteristic
RVD: Sağ ventrikül disfonksiyonu
SK: Streptokinaz
TDP: Taze donmuş plazma
TAT: Trombin-antitrombin kompleksi
TPA: Doku plazminojen aktivatörü
UFH: Fraksiyone olmamış heparin
UK: Ürokinaz
V/Q: Ventilasyon/Perfüzyon
VTE: Venöz tromboembolizm

A. GİRİŞ-AMAC

Sistemik dolaşımdan kan pıhtısının (trombüs veya multiple trombüsler) pulmoner damarlara migrasyonu ile oluşan durum pulmoner tromboembolik hastalık olarak adlandırılır. Bu pıhtıların birçoğu alt ve üst ekstremitelerin derin venlerinden kaynaklanır. Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık pulmoner emboli insidansı yaklaşık 100.000 vakadır. Klinik bakış açısından derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli aynı hastalığın devamı olarak düşünülebilir, sıklıkla her iki durum ortaklaşa venöz tromboembolizm (VTE) olarak adlandırılır. Pulmoner vasküler ağaçta oluşan in-situ trombüs sonucu gelişen ve çok kompleks bir durum olan idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonu (Primer pulmoner hipertansiyon) olan hastalar ile bunun ayırımının yapılması gerekmektedir. İn-situ trombüs haftalardan aylara kadar süren ılımlı ve progressif semptomları olan yavaş bir başlangıç gösterirken, trombüs migrasyonu sıklıkla dramatik ve akut klinik değişikliklerle sonuçlanır. Bazı vakalarda çözünmemiş pulmoner emboliler (PE) sekonder pulmoner hipertansiyon ile ilişkilendirilen kronik tromboembolizme (kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) neden olabilir (1).

PE mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenemez bir hastalıktır (2). PE'nin klinik tablosu embolinin şiddetine, sayısına, lokalizasyon, hastanın yaşı ve kardiyopulmoner hastalık varlığına göre değişiklik gösterir (3). PE tüm hastane ölümlerinin %5-15'ini oluşturmakta ve erken tedavi ile mortalite %30'lardan %8'e kadar düşmektedir (3,4). PE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamamaktadır (5).

En sık nedeni, bacak ve pelvik venlerden kopup gelen trombüslerdir. Nadir olarak üst ekstremitelerden ve sağ kalp bölgelerinden de kaynaklanabilirler (6). Embolizme büyük oranda neden olan trombüsün yanısıra doku parçaları, tümör hücreleri, hava, parazit, amnion sıvısı vb. maddeler seyrekte olsa akciğer damar yatağını tıkar (7).

Çapraz bağlı fibrinin yıkım ürünü olan plazma D-dimer, son zamanlarda etraflıca araştırılmıştır (8,9). Akut pıhtı varlığında, pıhtılaşma ile fibrinolizin eşzamanlı aktivasyonu nedeniyle plazmadaki D-dimer düzeyleri artar. Buna göre, normal D-dimer düzeyleri akut PE ya da DVT olasılığının çok düşük olduğunu düşündürür; dolayısıyla D-dimerin negatif prediktif değeri (NPD) yüksektir. Öte yandan, D-dimer fibrin için son derece özgül olmakla birlikte, fibrinin VTE açısından özgüllüğü düşüktür; zira fibrin kanser, enflamasyon, enfeksiyon, nekroz, aort diseksiyonu gibi çeşitli durumlarda üretilir ve D-dimerin pozitif prediktif değeri (PPD) düşüktür. Bu nedenle, D-dimer PE'nin doğrulanmasında yararlı değildir (10).

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (6). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir. Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için Mikrolateks , “ Red cell “ aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Bu testler arasında klasik Lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve Turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır (2). Duyarlılığı yüksek bir testte D-dimer sonucunun negatif olması, klinik olasılığın düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PE tanısını güvenli biçimde dışlarken, orta duyarlılıkta bir test PE tanısını, yalnızca klinik olasılığı düşük hastalarda dışlar. Yakın zamanda uygulamaya giren iki düzeyli klinik olasılık değerlendirme şeması kullanılırken, negatif D-dimer sonucu, PE’nin muhtemel olmadığı hastalarda, duyarlılığı yüksek ya da orta derecede bir test ile PE tanısını güvenli biçimde dışlar(10).

Fibrinojen 3 farklı polipeptid zincirinden (α , β , γ) meydana gelen dimerik bir proteindir, karaciğerde sentezlenir. Fibrinojen bir pıhtılaşma faktörüdür (F-I), bir akut faz proteinidir, platelet agregasyonu için bir kofaktördür (11).

PE kliniği eşlik eden hastalıklar nedeniyle gözden kaçabilir ve tanısı gecikebilir. Son yıllarda hastalığın tanı ve tedavisinde yeni gelişmeler sağlanmıştır. Fakat tanıda kullanılan yöntemler bütün merkezlerde bulunmamaktadır, bu sebeple tanı ve tedavi uygulamasında standart yaklaşım sağlanamamıştır.

Ek hastalığı olan, yaşlı ve hastanede yatan hastalarda PE öntanısında D-dimer düzeyi önerilmemektedir. Dolayısıyla rehberlerde önerilen tanı skalaları bu hastalarda uygulanamamaktadır. Bu nedenle PE tanısında halen ön değerlendirme aşamasında non-invaziv testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de bu amaçla kompüterize tomografik pulmoner anjiyografi (CTPA) ile kesin PE tanısı alan veya PE tanısı dışlanan hastalarda hızlı, noninvaziv, ucuz ve kolay elde edilebilir laboratuvar tetkikleri olan d-dimer, fibrinojen düzeyi ve d-dimer/fibrinojen (D/F) oranının tanıya katkısını araştırdık.

B.GENEL BİLGİLER

B.1.TANIM

Pulmoner embolizm, pulmoner arter ve dallarının değişik nitelikteki maddelerle tıkanması olarak tanımlanır. Tıkanmaya en sık neden olan madde, venlerde oluşan ve daha sonra koparak venöz kan akımıyla akciğer dolaşımına ulaşan trombuslardır. Çok daha ender +olarak yağ damlacıkları, neoplastik hücreler, hava, amnion sıvısı yada yabancı maddeler (iv

ilaç bağımlılarında talk, çeşitli iv girişim uygulanan olgularda katater parçaları vb.) emboliyi oluşturabilir (12).

B.2. EPİDEMİYOLOJİ

VTE başlıca iki temel kliniği olan vasküler bir hastalıktır. İlki ve en sık görüleni DVT'dir ve sıklıkla baldırın derin venlerinden kaynaklanır. PE ikinci ve daha ciddi olanıdır ve hemen hemen her zaman DVT'nin bir komplikasyonu şeklinde ortaya çıkar (13).

Tanısı güç bir hastalıktır ve ayırıcı tanı listesi geniş ve sık görülen hastalıklardan oluşmaktadır. Klinik tanının son derece güvenilir olması, bir çok olgunun asemptomatik olması, değişik profilaksi metotlarının uygulanması, otopsi sıklığının az olması ve ölüm belgelerinin genellikle hatalı olması nedenleri ile PE'nin kapsamlı insidans, prevalans ve mortalite oranları beklenen değerin altındadır.

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir (2). Yıllık yeni vaka sayısı; Fransa için 100.000, İngiltere için 65.000 ve İtalya için 60.000 olarak bildirilmektedir (14). Ülkemizdeki sıklığı ise yeterli ve düzenli veri bulunmadığı için hesaplanamamaktadır (15). Ülkemizde PE mortalitesi sağlık bakanlığı verilerine göre yıllık 386 kısıdır. Aslında beklenen olgu sayısı yıllık 3000 civarındadır (16).

Tedavi edilmemiş olgularda PE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e düşer (17,18). VTE olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür (19,20). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır. Kanseri ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir. Antikoagulan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur (2).

B.3. ETYOPATOGENEZ

PE primer bir hastalık değildir. Venöz dolaşımda (özellikle alt ekstremitelerde derin venöz sistemde) ve sağ kalp endotel yüzünde oluşan trombozisin bir komplikasyonudur (21).

Pulmoner emboli olgularının %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişir. Bu olguların da %75'inde proksimal venler etkilenmiştir (2). Sık gözlenmeyen fakat önemli olan diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Bazen aksiller, subklavian venlerde, sağ kalp kapak ve boşluklarında ve nadiren pulmoner arterde primer olarak oluşan trombuslar PE'ye neden olabilir (22). Derin ven trombozunun yerleşim yeri PE insidansı ile yakından ilişkilidir. Proksimal yerleşimli trombüslere (popliteal yada daha proksimal venler) daha yüksek ve ciddi PE insidansı taşır. Proksimal DVT'si belgelenmiş hastaların yaklaşık %50'sinde PE gelişmektedir (23).

Kan kaybının önlenmesine hemostaz denir. Damar zedelendiğinde hemostaz; damar spazmı, trombosit tıkaç, kanın koagülasyonu ile pıhtı oluşumu ve fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damarın tıkanmasıdır(24). Damar spazmı, lokal kan akışını azaltacak primer etkidir (25). Ayrıca endotel örtüsünün kalkması ile trombositler, trombojenik olan endotel altı ekstrasellüler matriks ile karşılaşır ve damar duvarına yapışarak aktive olur ve fibrin tıkaç oluşumunu uyarır (trombosit tıkaçı, primer tıkaç) (24). Primer tıkaç gevşektir ve sekonder tıkaç oluşmadığı sürece lokal kan basıncı ile yerinden sökülebilir.

Sekonder hemostatik tıkaç 3 basamakta gerçekleşir (Şekil 1):

1. Protrombin aktivatörü (PA) iki yolla oluşur:

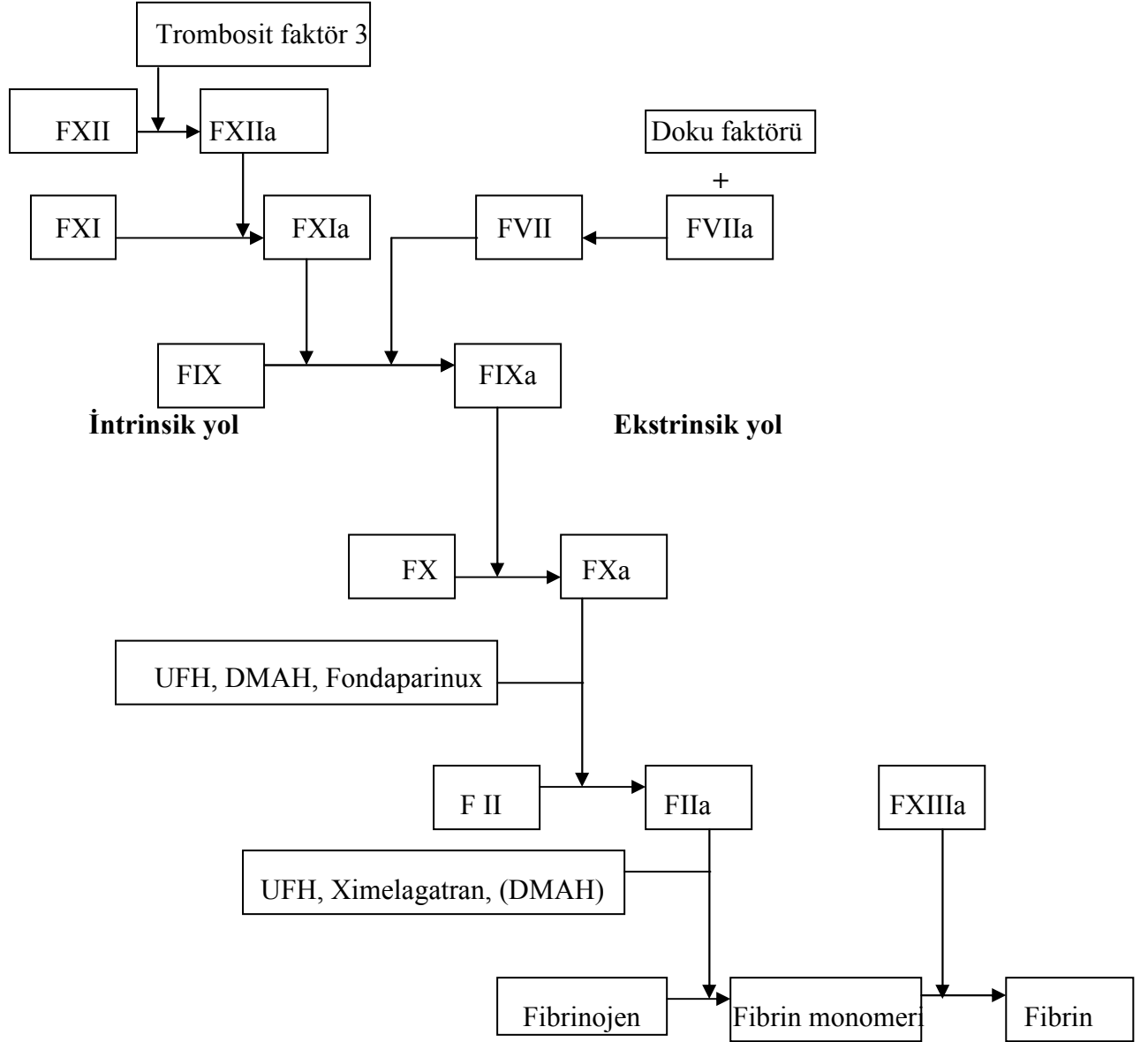
a) Ekstrensek yol: Zedelenmiş damar duvarından “doku faktörü” kompleksi salınır. Doku faktörü plazmada bulunan faktör (F) VIIa ile kompleks yapar ve FX’u, aktif olan FXa’ya çevirir (25).

b) İntrensek yol: Duvardaki kollajen gibi negatif yüzeylerin üzerindeki kallikrein ile kanın teması sonucu, iki önemli pıhtılaşma faktörü olan FXII ve trombositlerin değişimine neden olur. Trombositlerden, “trombosit faktör 3” (PF3) salınır ve FXII aktif olan FXIIa’ya dönüşür. FXIIa, FXI’i FXIa’ya dönüştürür. FXIa, FIX’un FIXa’ya dönüşümünü sağlar. FIXa ise, FVIII, trombosit fosfolipidleri ve PF3 ile birlikte kalsiyum (Ca^{+2}) varlığında FX’u FXa’ya dönüştürür (25).

Ekstrensek ve intrensek yolla aktive olan FXa, trombosit ve doku fosfolipidiyle birleşerek FV’e bağlanır ve “protrombin aktivatörü”nü oluşturur (26).

2. Protrombinin trombine çevrilmesi: Protrombin aktivatörü yeterli Ca^{+2} varlığında, protrombini trombine dönüştürür. Protrombin aktivatörünün oluşumu hız sınırlayıcıdır (25).

3. Fibrinojenin fibrine dönüşümü: Trombinin fibrinojeni etkilemesi ile “fibrin monomeri” oluşur. Trombin, fibrin stabilize edici faktör olan FXIII’ü aktive eder ve fibrin ağının üç boyutlu yapısı kuvvetlendirilir (25). Fibrinin yıkımı da fibrinin oluşumu kadar hemostaz için önemlidir.



Şekil 1. Sekonder hemostaz ve antitrombotik ilaçların etki mekanizmaları

Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler şunlardır (24,25):

1. Trombomodulin: Endotel yüzeyinde trombomodulin reseptörü, trombinin bağlayarak doğal bir antikoagülan olan protein C (PC)'yi aktive eder. Aktive protein C ise protein S (PS) kofaktörlüğünde FVa ve FVIIIa'nın enzimatik yıkımını sağlayarak, indirekt yoldan antikoagülan aktivite geliştirir.

2. Antitrombin III (ATIII): Trombinin bağlayarak fibrinojene etkisini engeller. Heparin, ATIII ile birleştiğinde ATIII'ün trombinin uzaklaştırma yeteneği 10 kat artar. Ayrıca heparin-ATIII kompleksi FXIIa, XIa ve Xa'yı da ortamdan uzaklaştırır (25).

3. Plazmin: Hemostaz sağlandıktan sonra "fibrinoliz" (fibrinin plazmin tarafından

yıkılması) ile aşırı fibrin oluşumu engellenir. Plazmin dolaşımında plazminojen şeklinde bulunur. Yaralanan dokular ve damar endoteli çok yavaş olarak doku plazminojen aktivatörü (TPA) salgırlar ve pıhtı oluştuktan bir gün yada daha sonra, plazminojeni plazmine çevirir ve pıhtıyı ortadan kaldırır. TPA uygulamaları tedavide yararlı olmaktadır (25). Plazmin ayrıca; fibrinojen, FV, FVIII, protrombin, FXII gibi maddeleri de eriten bir proteolitik enzim görevi yapar (25). Bu sistemde herhangi bir dengesizlik damarda pıhtı oluşumuna neden olur. 1856'da Rudolf Virchow tarafından, venöz sistemde trombüs oluşumunda rolü olan üç faktör tanımlanmıştır. Virchow triadı olarak tanımlanan bu faktörler;

1. Venöz staz
2. Hiperkoagulabilite
3. Damar endotel hasarı

Venöz Staz en önemli olanıdır. Staz ve türbülans normal olan laminar akımı bozar ve trombositler endotelle temas eder. Aktive pıhtılaşma faktörleri akan kana karışamaz, pıhtılaşma faktör inhibitörlerinin o bölgeye akışını geciktirir ve endotelial hücre aktivasyonu ile trombüs oluşur (27). Hiperkoagulabilite, pıhtılaşma sisteminin aşırı aktivasyonu veya antikoagulan mekanizmasının inhibisyonu ile trombüs oluşumuna neden olur (27). Damar endotel hasarı, damar duvarının media tabakası zedelenmesinde ya da aterosklerotik plaklarda, trombüs oluşumuna dirençli yüzeylerin oluşturulamaması ve/veya kan akımında oluşan değişiklikler sonucu trombüs eğiliminin arttığı düşünülmektedir (28).

Virchow triadına uygun, VTE'nin altındaki patofizyolojik mekanizmalar.

A- Kan akımında bozulma

(Venöz staz)

- Proksimal venin eksternal kompresyonu (solid tümörler, arteriyel anevrizma, turnike, lenf nodu, Baker kisti)
- Gebelik
- İnternal obstrüksiyon (önceki DVT'dan kalan rezidüel trombüs, katater)
- İmmobilizasyon
- Respiratuar hareketlerde yetersizlik
- Obezite
- Konjestif kalp yetmezliği
- Variköz venler

B- Venöz duvarda bozulma

(Endotel hasarı)

- Malign infiltrasyon

- İnflamatuvar infiltrasyon
- Cerrahi
- Venöz ponksiyon
- Diğer travmalar
- Hiperhomosisteinemi
- Antifosfolipid antikorlar / Lupus benzeri antikor
- Heparinin indüklediği trombositopeni
- Önceki DVT'dan kalan rezidüel trombüs

C- Kan bileşenlerindeki bozukluklar (Koagülasyon bozukluğu)

- Dehidratasyon
- Poliglobulinemi
- Polisitosis
- Hiperfibrinojenemi
- Herediter trombofilia
- Antifosfolipid antikorlar / Lupus benzeri antikor
- Heparinin indüklediği trombositopeni
- Tümör prokoagülanları
- Gebelik, puerperium
- İlaçlar
- Hipofibrinolizis
- Yabancı cisimler (katater, pace maker kablosu, kaval filtre)

B.4. PULMONER TROMBOEMBOLİ'DE AKCİĞER'DE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Pulmoner embolinin oluşumu ile önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiollerde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişir. Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşur(2).

Pulmoner embolinin sık görülmeyen lokal sonuçlarından biri infarktüstür. Sıklıkla görülmez çünkü pulmoner parakimin üç potansiyel oksijen kaynağı vardır: pulmoner arterler, bronşiyal arterler ve hava yolları(29). İnfarktüsün gerçekleşmesi için bu üç kaynaktan ikisinden ödün verilmelidir. Bu nedenle kardiyopulmoner hastalık birlikteliği olmayan hastalarda infarktüs nadirdir. Bronşiyal arteryel akımı ve hava yollarında her ikisinde birden

defekt olan önemli kardiyak ve pulmoner hastalığı olan hastaların yaklaşık % 20 sinde infarktüs olur. Sol ventriküler bozukluğu olanlarda, yüksek pulmoner venöz basınç bronşiyal akımı azaltabilir ve infarktüs ile sonuçlanabilir(30)

Ek komorbiditesi olmayan hastalarda, pulmoner arteriyel yatağın %20 civarında trombüsle tıkanıdığı PE'de, pulmoner arteriyel genişleme ve yeni akım alanlarının açılımı gibi destekleyici mekanizmalarla pulmoner arter basıncı normale yakın sınırlarda tutulmaya çalışılır. Sağ ventrikül kan akım atım hacmi ve kalp atım hızı artırılarak da kardiyak kan atım hacmi normale yakın oranda devam ettirilir. Ancak pulmoner arteriyel yatağın %30-40'nın tıkanıdığı kişilerde bu destekleyici mekanizmalar yeterli olmaz ve hastalarda pulmoner vasküler direnç artışına yanıt olarak sağ kalpte de orta derecede basınç artışı olur (31).

Damar yatağının %50'sinden fazlasının aniden tıkanıdığı masif embolizm sonucu, pulmoner arter basıncının (PAB) kısa sürede 40 mmHg'nın üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişir (32). Bir iki gün içerisinde vücudun endojen trombolitik sisteminin aktive olması ile tıkanan damarların rekanalizasyonu başlar ve 10-14 gün içerisinde büyük ölçüde tamamlanır. Tamamen rekanalize olması 4-8 haftayı bulur. Ancak olguların sadece yarısında tam rezolüsyon gelişir, diğer yarısında trombüs organize olur ve rezidüel trombüs kalır (2). Nadiren bazı olgularda rekanalizasyon gerçekleşmez, pulmoner hipertansiyon gelişir. Tekrarlayan mikrotromboemboliler de pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanabilir.

B.5. RİSK FAKTÖRLERİ

VTE olgularının %75'inde Virchow triadında bulunan üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır. İdiyopatik olgularda ise gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir. VTE için risk faktörleri tablo 1'de gösterilmiştir. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır(2). Son çalışmalar hastanede yatan hastalarda VTE riskinin sadece cerrahi işlem gören hastalar ile sınırlandırılmaması gerektiğini onaylamaktadır. Akut medikal problemler ile kabul edilen hastaların geniş bir kısmında trombo emboli riski vardır (33). Dahili ve cerrahi servislerde yatan hastaların sırası ile %20 ve %40'ında VTE gelişmektedir. Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon bile VTE riskini artırır. İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80, PE riski ise %10 kadardır. VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, Konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır. Ejeksiyon fraksiyonu düşükçe emboli riski artmaktadır. KOAH hastalarında akut ataklarda %3.3-8.9 oranında PE saptanmıştır. Diabetes mellitus hastalarında da pulmoner emboli riski yüksektir. Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır. Over, pankreas, mide, mesane, uterus, böbrek, beyin, kemik ve

akciğer kanserlerinde risk daha yüksektir. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1.4-21.5 kat fazladır. İmmüsupresif ya da sitotoksik kemoterapi riski arttırır. İdiyopatik VTE olgularının %7-12'sinde dikkatli klinik değerlendirme, rutin kan testleri ve akciğer grafisi ile daha önce tanı konulmamış kanser tanısı konulabilir (2).

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitelerde DVT veya PE gelişme riski artmaktadır. Travmalı hastalarda PE riski %0.13-1.5 olarak hesaplanmıştır. Bu hastalarda PE riski genellikle 5-7. günler arasında daha yüksektir. PE riski gebelikte beş kat artmaktadır (2). Özellikle post-partum dönemde, pre-eklampsia gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir. Herediter trombofili VTE olgularının yaklaşık %25-50 'sinde bulunur (34). Risk yaşla ve obeziteyle artar. Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozu arttıkça ve progesteron eklendikçe risk yükselir. Antifosfolipid sendromu olgularının üçte birinde DVT ve %10'unda pulmoner emboli saptanır (2).

Kalıtsal risk faktörlerinden en sık görüleni ilk kez 1993 yılında Dahlback tarafından keşfedildi ve Faktör V Leiden mutasyonu şeklinde isimlendirildi. Faktör V Leiden FV'te tek nokta mutasyon (adeninin guanin ile yer değiştirmesi) sonucu oluşur. Aktive FV (FVa) aktive protein C'nin natürel antikoagulan etkisinin sensitivitesini azaltır (35). Heterozigot olanlarda yaşam boyu VTE riskini 5-10 kat arttırırken homozigotlarda bu risk 80 katına yükselir (36). Faktör V Leiden mutasyonu gebelikte postpartum dönemde ve oral kontraseptif kullanımında önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkabilir (37).

1996 yılında protrombin gen (20210G-A)'da bir dizi varyasyon tespit edilmiş ve tahminen toplumun yaklaşık % 2 ile %4'ünde bulunmaktadır (38,39). Bu mutasyon protrombinin aşırı üretimine neden olur. Bu da alt ekstremitelerde venöz tromboz riskini 3-4 kat arttırır ve başlangıç ve rekkürent tromboz riskini diğer trombofililer ile sinerjistik etki göstererek arttırır (40).

Hiperhomosisteinemi VTE için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Yüksek plazma homosistein düzeyi genetik anormallik, beslenme bozukluğu (vitamin B6, B12, folat), klinik hastalıklar (böbrek yetersizliği, hipotroidizm, inflamatuvar barsak hastalıkları) sonucu oluşabilir (41,42).

Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan

herediter faktörün Faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir. Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

1. Kırk yaşından önce, nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE ataklarında
2. Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda
3. Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremité, batin içi venler) tromboz gelişenlerde
4. Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda
5. Warfarine bağılı deri nekrozu öyküsü olanlarda
6. Neonatal tromboz öyküsü olanlarda

Öncelikle araştırmaya Faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikorı incelemeleri ile başlayıp, daha sonra nispeten az sıklıkta rastlanan antitrombin III, PC ve PS eksikliğini araştırmak uygun bir yaklaşımdır (2). Tromboz sonrası akut dönemde PC, PS ve ATIII düzeyleri tüketime bağılı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda ATIII, oral antikoagölan kullananlarda PC ve PS ölçümleri yapılamaz. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir. İleri yaşlarda VTE insidansı artar ancak, ileri yaşın bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır (6,34). Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar. Sıkışık pozisyonda dört saatten uzun süren yolculukların VTE riskini arttırdığına dair bulgular olmakla birlikte halen bu konu tam aydınlatılamamıştır (2).

Tablo 1. VTE risk faktörleri (43)

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği Protein C eksikliği Protein S eksikliği Aktive Protein C rezistansı: (Faktör V Leiden) Protrombin G20210A mutasyonu Hiperhomosisteinemi Faktör VIII artışı Konjenital disfibrinojenemi Antikardiyolipin antikorları Plazminojen eksikliği Faktör VII eksikliği Faktör IX artışı	İleri yaş Nefrotik sendrom Şişmanlık Uzun süreli seyahat Majör cerrahi (Pelvik, abdominal) İmmobilizasyon Kanser Konjestif kalp yetersizliği Miyokard infarktüsü İnme Oral kontraseptif kullanımı Hormon replasman tedavisi Kemoterapi Santral venöz kateter Spinal kord yaralanması Polisitemia Vera Gebelik/Lohusalık Travma Geçirilmiş PE veya DVT öyküsü

B.6. PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE KLİNİK

PE tanısı güç, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. PE, klinik olarak önemsiz veya tesadüf olarak saptanan emboliden ani ölümle sonuçlanan masif emboliye kadar değişen klinik tabloyla karşımıza çıkabilir. Klinik bulgular embolinin sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, büyüklüğüne (masif/submasif), infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına ve hastanın kardiyo-pulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişebilir. Bu vakalarda görülen dispne, takipne, göğüs ağrısı gibi semptom ve fizik muayene bulguları sadece bu hastalığa özgü değildir. Ancak, erken tedavi mortaliteyi azalttığından, klinik tanının önemi büyüktür. Bu nedenle semptomların bilinmesi ve klinik kuşkunun oluşması ile, kontrendike bir durum olmadıkça, tedavi başlatılmalı, kesin tanı amacı ile yapılacak olan ileri incelemeler tedavi altında sürdürülmelidir.

Semptom ve belirtiler

a. Derin ven trombozunda:

DVT en sık olarak bacak assendan kısmından baldır venleri veya baldır kas venlerinden köken alır. Şiddetli trombojenik uyarı ve trombüs oluşumunun prespitasyonu ile trombotik materyal oluşur ve pıhtı distalden proksimale doğru büyür. Trombüs yayılımı, trombojenik ve antitrombotik dengenin değişmesiyle başarısızlığa uğrayabilir. Aksi takdirde, pıhtı baldır kaslarında iliak venlere günler hatta saatler içerisinde ilerleyebilirdi ancak femoral ve iliak venlere yayılım haftalar alabilir. Proksimal bölümdeki trombüsün yayılma aktivitesi esnasında pıhtı koparak sağ kalp yoluyla akciğerlere hareket eder. Trombüs baldır venlerinde sınırlı kaldığı sürece, embolizasyon riski düşüktür. Popliteal venlerden baldır venlerine veya yukarıya uzanan ve özellikle hızlı büyüyen trombüs oluşumu pulmoner emboli için yüksek risk oluşturur (44).

Venöz tromboembolinin sık görülen semptom ve bulguları şişlik, ağrı, kızarıklık ve ısı artışıdır. Homans bulgusu (diz fleksiyonu ve ayak bileği dorsofleksiyonu ile baldır ağrısı), Moses bulgusu (tibia'ya bası ile baldırda ağrı) (45). Klinik olarak DVT bulguları vakaların %50'sinde bulunmaktadır.

Fizik muayenede tromboze olan ven palpe edilebilir, sıcaklık artışı ve süperfisyal venlerde dilatasyon olabilir. Muskuloskeletal ağrı, sellülit ve venöz yetmezlik gibi durumlarda oluşabilir (46).

b. Pulmoner tromboembolizmde:

Ani başlangıçlı dispne akut embolinin çok sık görülen semptomudur. Bir çok çalışmada bu semptom hastaların major bir kısmında olmaktadır. Ancak PIOPED'e (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) göre sonunda PE tanısı

kanıtlanmış hastaların %27'sinde dispne görülmediği vurgulanmıştır. Plöretik tarzda göğüs ağrısı hastaların %66'sında görülürken, hemoptizi (%15) daha az sıklıkta görülür. Öksürük (%37), bacakta şişlik (%28) ve bacak ağrısı (%26) gibi diğer semptomlar hastaların %50'sinden azında görülür. Ayrıca özellikle massif embolide ölüm hissi olabilir. Masif embolide sağ ventriküler iskemiye bağlı anjina tarif edilebilir. Komplet major embolik oklüzyonda senkop olabilir (45).

Açıklanmayan taşipne çok sık görülen fiziksel bulgudur (solunum sayısı ≥ 20 /dk). Ancak PIOPED'e göre emboli hastalarının yaklaşık %30'unda taşipne mevcut değildir. Daha az sıklıkla raller (%55), taşikardi (%30) ve ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinde artış (%23) gibi klinik bulgular tespit edilmiştir (45). Ateş olaydan birkaç saat sonra yükselebilir ancak 38,3°C'yi geçmez. Daha öncede belirtildiği gibi genellikle hafif derecede görülebilir ancak birkaç gün sürebilir. Kuvvetli hemoptizi nadirdir ve hemen hemen hiçbir zaman ilk bulgu değildir. Masif embolide sol sternal kenar boyunca sağ ventriküler vuru pulmoner kapak kapanma sesinde sertleşme gibi sağ ventrikül yüklenmesi veya yetmezliği bulguları olabilir. Eğer sağ ventriküler yetmezlik gelişmiş ise S2'de sabit şiddetlenme, S3 ve/veya S4, boyunda venöz dolgunluk ve siyanoz olabilir. (45)

Klinik semptom ve bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. Pulmoner embolide önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Yaşlılarda senkop ile başvuru gençlere göre daha siktir. Buna karşılık yaşlılarda yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülmektedir (2).

Tablo 2. PE’de klinik semptom ve bulgular(47)

Semptomlar	Bulgular
Nefes darlığı	Solunum sayısında artma(>20/dk)
Çarpıntı	Taşikardi(>100/dk), taşiaritmi
Göğüs ağrısı	İnspiryum sonu raller
Hemoptizi	P2 sertliği
Bayılma	S3, S4 duyulması
Terleme	Pulmoner odakta üfürüm
	Hipotansiyon
	Senkop
	İnme
	Ateş yüksekliği (>38°C)
	Plevral frotman
	Homans
	Alt ekstremitelerde çap farkı bulunması

Pulmoner Tromboemboli Ayırıcı Tanısı

Pulmoner tromboembolinin kesin tanısını koymak her zaman kolay olmayabilir ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken oldukça fazla sayıda hastalık vardır(16);

1. Miyokard infarktüsü
2. Pnömoni veya bronşit
3. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesi
4. Aort diseksiyonu
5. Pnömotoraks
6. Konjestif kalp yetmezliği
7. Kardiyomyopati (global)
8. Primer pulmoner hipertansiyon
9. Bronşiyal astma
10. Perikardit, perikard tamponadı
11. İntratorasik kanser
12. Kaburga kırığı
13. Kostokondrit
14. Kas-iskelet sistemiyle ilişkili ağrı
15. Anksiyete

Klinik tablolar:

Büyük bir trombüs akciğerlere ulaştığında, ana pulmoner arter veya lobar dallarının bifurkasyonlarına yerleşir ve hemodinamik bozukluğa neden olur. Olguların yaklaşık %25-30'unda görülen bu tabloda hastada nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi atakları ön plandadır. Anksiyete ve substernal baskı hissi vardır. Olguların %60-70'inde daha küçük trombüsler daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp, plöretik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilirler. Periferik tıkanmalarda infarktüs gelişme olasılığı daha yüksek olup, %10 civarındadır. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığa ait damar problemleri infarktüs gelişimini kolaylaştırır. Bu olgularda hemoptizi daha sıktır. Santral damarların tıkanmalarında dispne ve hipoksemi bulguları ön plandadır. Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanıldığında ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Tıkanma çoğunlukla iki taraflıdır. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon (Sistolik kan basıncı < 90 mmHg) saptanır. Pulmoner 2. ses sert, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk, sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir. Pulmoner emboli klinik tabloları; masif, submasif ve non-masif olarak sınıflandırılır. Masif pulmoner embolide hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Submasif pulmoner embolide, normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur. Non-masif pulmoner embolide ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur (2).

Klinik skortlama

Plöretik göğüs ağrısı, sebebi açıklanamayan ani gelişen dispne ve takipne yakınmaları bulunan hastalarda öncelikle pulmoner tromboemboliden kuşulanılmalıdır. Klinik bulgular, rutin laboratuvar verileri PTE tanısı konmasında veya ekarte edilmesinde yeterli olmamaktadır. Tanıda altın standart kabul edilen, invaziv bir yöntem olan pulmoner anjiyografidir. Fakat bu yöntemin hem pahalı, hem de komplikasyonlarının olması nedeniyle, PE şüphesinde hangi olguda ileri incelemenin gerektiğinin belirlenmesine yardımcı olacak sınıflamalara gereksinim duyulmuştur. PE ön tanılı olguların klinik bulgularının tanı değeri ve ileri incelemeye yönlendirmedeki önemi, iki büyük prospektif çalışma ile gösterilmiştir (3,48).

PE'den şüphelenilen 1260 yatan ve ayaktan hastayı içeren bir kohort çalışmasından Wells skoru geliştirilmiştir. Hastalar düşük, orta ve yüksek olasılık düzeylerine göre sınıflandırılmışlardır. Yüksek olasılık grubundakilerin %50'sine, orta olasılık grubundakilerin

%18,8'ine, düşük olasılık grubundakilerin %2' sine PE tanısı konulmuştur (49).

PIOPED çalışması, pulmoner tromboemboli tanısı, pulmoner anjiyografi ile kanıtlanmış 251 hastada V/Q sintigrafisi ve klinik skorelama ile hangi oranlarda doğru tanı konulabildiği hususunda yapılmış önemli bir prospektif çalışmadır. Bu çalışmada olgular, yüksek, orta ve düşük klinik olasılık şeklinde gruplandırılmışlar. Yüksek klinik olasılığı olan hastaların %68'inde, orta klinik olasılığı olan hastaların %30'unda, düşük klinik olasılığı olan hastaların %9'unda PE tanısı doğrulanmıştır(3).

Pulmoner embolizm için üç skorelama geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Wells ve arkadaşları hızlı yatak başı değerlendirilmede klinik olasılığı tahmin etmek amacıyla yedi maddeden oluşan prospektif test yapmışlar (Tablo3). Diğer bir alternatif skorelama sistemi olan Genevre skorelaması gaz değişimi ve radyografik bilgi gerektiren yedi değişkenden oluşmaktadır. Son olarak gaz değişimi ve radyografik bilgi gerektirmeyen sekiz değişkenli revize Genevre skorelaması onaylanmış ve yayınlanmıştır (Tablo 5). Bu skorelamalar klinisyenin değerlendirmesinde ve kararındaki değişkenlere standardizasyon getiren metodlardır(1).

Wells skorelamasında düşük olasılık (skor <2) ve whole blood D-dimer birlikte değerlendirildiğinde 3 aylık PE gelişme oranı %2,7'dir. Wells unlikely (skor <4) kullanılınc bu oran %0,3-1,7'ye düşer (50). Wells skoru unlikely (<4) ve rapid ELİSA D-dimer ile birlikte değerlendirildiğinde PE ve DVT olasılıkları sırasıyla %0,4 ve %0,1'dir (50).

Acil servise PE şüphesi ile başvuran hastalarda pulmoner anjiyografi kontrollü dört çalışmayı içeren bir analizde Wells ve Genevre skorelamasının uygulandığı olgularda; düşük olasılıklı kliniği olanlarda PE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda %67-81 olarak saptanmıştır (51). Bu bulgular, düşük/orta klinik skorelamanın özellikle D-dimer gibi diğer non-invaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PE'nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir. Yatan hastalarda veya travma servislerinde gelişen PE durumunda bu skorelamaların güvenilirliği bilinmemektedir.

Tablo 3. Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması* (43)

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3.0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0
Taşikardi (>100/dk)	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1.5
Hemoptizi	1.0
Kanser varlığı	1.0

* Total skor: <2.0 puan : Düşük klinik olasılık

2.0- 6.0 puan : Orta klinik olasılık

>6.0 puan : Yüksek klinik olasılık

* veya ≤4 puan: PE klinik olasılığı zayıf

>4 puan: PE klinik olasılığı kuvvetli

Tablo 4. Modifiye Geneva skorlaması* (43)

Bulgu	Puan
> 65 yaş	1
Daha önce DVT veya pulmoner tromboemboli öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4

* 0-3 puan : Düşük olasılık

4-10 puan: Orta olasılık

≥11 puan : Yüksek olasılık

B.7.PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE TANI

Günümüz koşullarında gelişmiş imkanlara rağmen PE tanısı güç bir hastalık olmaya devam etmektedir. Pulmoner tromboembolizm tanısı için öncelikle hastalıktan kuşkulandırılması gerekir. Hikaye, klinik ve fizik muayene bulguları özgün değildir. Akciğer grafisi, elektrokardiyogram (EKG), laboratuvarın tanıya katkısı olmakla beraber kesin tanı için yeterli

değildir. Bu nedenle kesin tanı sıklıkla görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır

Akciğer grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PE'li hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafisi bulguları sıklık sırasına göre (52);

1- Çizgisel atelektazi (subsegmental) veya parankimal anormalilikler (%68)

2-Plevral sıvı (%48)

3-Plevral tabanlı yoğunluk artımı (Hampton's hump-Hampton hörgücü)

(%35): Pulmoner infarktüsün klasik radyolojik bulgusudur. Sıklıkla plevral tabanlı, tepeleri akciğer hiluslarına doğru uzanan, üçgen veya konik şekilde yoğunluk artımlarıdır. Embolik atakla, opasitenin oluşumu arasındaki süre 10-12 saatten günlere kadar değişir. En yaygın sağ alt lob bazalinde, çoğu kez de kostofrenik sulkusta yerleşmiştir. Vakaların çoğunda bir veya iki segment tutulmuştur. Ancak nadiren bir lobun tamamı veya büyük kısmı da tutulabilir. Tipik olarak embolinin oluşmasından 24 saat sonra görülür.

4-Diyafragma yükselmesi (%24)

5-Azalmış pulmoner damarlanma (%21)

6-Santral pulmoner damarlarda genişleme (%15) (Fleischner bulgusu)

7-Kalp boyutlarında büyüme (%12)

8-Bölgesel oligemi (Westermarck bulgusu) (%7)

9-Pulmoner ödem (%4).

10-Genişlemiş sağ desenden pulmoner arter görüntüsü de pulmoner embolizmde bir radyolojik bulgu (Palla işareti) olabilir.

Bu bulgular PE'ye özgü değildir. Akciğer grafisi normal olan ancak hipoksemi saptanan bir hastada hava yolu obstrüksiyonu bulguları yoksa PE kuşkusu ön plana çıkarılmalıdır.

Elektrokardiyogram (EKG)

EKG, özellikle akut miyokard infarktüsü ve perikardit gibi kardiyak kökenli hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olur. EKG'de temel değişiklikler, sağ ventrikül basınç yüküyle ilişkilidir. Küçük periferik PE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Submasif PE'li hastaların ¼'ünde EKG normaldir. Daha büyük pulmoner embolizmde en sık rastlanan EKG bulguları nonspesifik ST-T dalga değişiklikleridir. DII, DIII ve aVF'de büyük p dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve akut kor pulmonale ile ilgili olarak D2'de S1Q3T3 paterni daha çok masif embolizmde gözlenir. PE'nin sonucu olarak akut kor pulmonale geliştiğinde p-pulmonale görünümü, sağ aks deviasyonu, sağ dal bloğu veya klasik S1Q3T3 paterni saptanabilir. Bu bulguların hepsi de seyrek oluşur ve PE'den başka

durumlarda da görülebilir D1 veya aVL’de 1.5 mm’den derin S dalgası, ekstremité derivasyonlarında voltaj düşüklüğü, DIII, aVF ve V1-4’te T dalga negatifliği, sinüs taşikardisi görülebilir. Tablo 5’te PE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları belirtilmiştir.

Tablo 5. PE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları

Sinüs taşikardisi
Atriyal ekstrasistol
Atriyal fibrilasyon (yeni gelişen)
Sağ dal bloğu
Akut sağ ventrikül disfonksiyonu örneği (S1Q3T3)
DIII ve aVF’de Q dalgası
V1’de QR
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları: • V1’den V3 ya da V4’e kadar T dalgasında negatifleşme, V5’de S dalgası, sağ dal bloğu • V4-6’da ST çökmesi, V1, aVR ve DIII’de ST yükselmesi

Akciğer sintigrafisi

Ventilasyon / Perfüzyon sintigrafisi, PE tanısında kullanılan non-invaziv bir tanı yöntemidir. Perfüzyon sintigrafisi pulmoner arteriyal dolaşımın radyonüklid işaretli partiküller ile mikroembolizasyonu temeline dayanmaktadır. Genellikle Teknesyum 99m ile işaretli human albumin makroagregatların intravenöz enjeksiyonunu takiben akciğerlerin geniş bir gama kamera ile izlenmesi esasına dayanır. Toraksın anterior, posterior, her iki lateral, posterooblik ve anterooblik projeksiyonlarından görüntüsü alınır. Ventilasyon sintigrafisi için Xenon 133, Xenon 127, Kripton 81, Teknesyum 99 gibi aerosoller kullanılır. Aerosol hasta tarafından inhale edildikten sonra posterior pozisyonda 3 fazda (tek nefes tutma fazı, gecikmiş faz, boşalma fazı) görüntü alınır (53).

Akciğer perfüzyon sintigrafisine ek olarak uygulanan ventilasyon sintigrafisinin temel amacı normal ventilasyonun olduğu alanlarda perfüzyon defektlerinin (mismatch defekt) gösterilmesidir ki bu bulgu PE’ nin kanıtı olarak kabul edilir (54). Perfüzyon sintigrafisi PE tanısında duyarlı ancak özgül olmayan bir yöntemdir. Sintigrafi BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT’nin tanı sağlamadığı (nondiyagnostik bulunduğu) durumlarda ve kontrast madde allerjisi öyküsü veya renal

bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir. Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu nedenle ventilasyon sintigrafisi perfüzyon sintigrafisine eklendiğinde özgüllük artmaktadır. PE tanısında sadece perfüzyon sintigrafisinin etkinliği %68 iken, V/Q sintigrafisinin etkinliği %84 olarak saptanmıştır (55). Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif değeri pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda %85 civarında bulunmuştur. PIOPED çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PE kuşkulu hastaların %96'sında anjiyografi ile pulmoner emboli saptanmıştır. Pulmoner anjiyografi ile PE tanısı kanıtlanmış hastalarda V/Q sintigrafisi ve klinik olasılıkların birlikte değerlendirildiği PIOPED çalışması tablo 6'da gösterilmiştir. PE sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bundan dolayı PE 'den kuşkulanan hastalarda sintigrafi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir. (2) Günümüzde PIOPED tarafından belirlenen PE olasılık sınıflaması kullanılmaktadır.

Pulmoner Emboli Tanısında PIOPED kriterleri: (55,56)

A-Yüksek olasılık:

Akciğer grafisi ve ventilasyon sintigrafisi normal iken (veya lezyonlar perfüzyon lezyonlarında daha küçük iken)

- > 2 büyük segmental perfüzyon kaybı
- 1 büyük segmental ve >2 orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı olması
- > 4 orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı olması

B- Orta olasılık:

- Eşlik eden ventilasyon kaybı veya direkt grafi bulgusu olmadan 1 orta ile <2 büyük segmenter perfüzyon kaybı olması
- Alt akciğer zonunda direkt grafide opasite olması ile birlikte V/Q kaybı olması
- Küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı olması
- Normal, yüksek veya düşük olasılıklı olarak sınıflandırılmayanlar

C- Düşük olasılık:

- Öncelikle kardiyofrenik açıda efüzyon, kardiyomegali, hilus ve mediasten veya diyafragma elevasyonu düşünülen nonsegmenter perfüzyon defekti mevcudiyeti

- Ventilasyon normal iken tek orta derecede segmenter perfüzyon defekti varlığı
- Daha büyük akciğer grafisi lezyonu ile birlikte perfüzyon defekti varlığı
- Akciğer grafisi gözönüne alınmadan bir akciğerde 4 ten az büyük veya orta derecede

segmenter ya da bir akciğerde üçten az segmenter ventilasyon uyumlu perfüzyon defektinin olması

D- Çok düşük olasılık: Normal akciğer grafisi olan hastada üç veya daha az küçük segmenter perfüzyon defektinin izlenmesi

E-Normal: perfüzyon defektinin olmaması

Tablo 6. Pulmoner anjiyografi ile PE tanısı kanıtlanmış hastalarda V/Q sintigrafisi ve klinik olasılıkların birlikte değerlendirildiği PIOPED çalışması

V-P sintigrafi yorumu	Yüksek klinik olasılık	Orta klinik olasılık	Düşük klinik olasılık
Yüksek olasılık	% 96	% 88	% 56
Orta olasılık	% 66	% 28	% 16
Düşük olasılık	% 40	% 16	% 4
Normal	% 0	% 6	% 2
Toplam	% 68	% 30	% 9

Kompüterize Tomografi Pulmoner Anjiyografi (CTPA)

Multidedektörlü ince kesit tarama olanağı veren BT lerin kullanıma girmesiyle periferik trombüsler daha iyi görüntülenmekte ve tanısal doğruluk oranı artmaktadır.

CTPA, tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Bu yöntemle ancak santral pulmoner damarlar (ikinci-dördüncü dallanmalar) sağlıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda yöntem duyarsızdır. Yöntemin lobar ve segmenter emboliler için duyarlılığı çok sayıdaki çalışmalarda %64-100 (ortalama % 95.5), özgülüğü %89-100 (ortalama % 97.6) olarak bildirilmiştir. Subsegmenter ve daha periferik embolilerde duyarlılığı % 36'ya kadar düşmektedir. CTPA'nın normal bulunması izole subsegmental pulmoner emboliyi ekarte edememektedir (57). CTPA pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) CTPA'nın subsegment ve ötesi periferik trombüslere duyarlılığı artar. Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50ml/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bu değerleri sınırda olan hastalar inceleme öncesi ve sonrası yeterli düzeyde hidrate edilmelidir. CTPA'nın sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Son yıllarda

CTPA sırasında aynı protokolün bir parçası olarak yapılan indirek BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin incelemesi sağlanmaktadır. İndirek BT venografi hastaya ek kontrast madde verilmesini ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasını gerektirir. Bu yöntem ile iliyak ven ve vena kava inferior da görüntülenebilmektedir. PIOPED II çalışmasında çok detektörlü spiral BT'nin PE tanısı için duyarlılığı %83 iken, BT venografi ile bu oranın %93'e yükseldiği bildirilmiştir (2).

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

PE sıklıkla alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır. Alt ekstremitte venöz ultrasonografinin avantajları noninvaziv, ucuz, tekrarlanabilir, kolay uygulanabilir ve güvenilirliğinin yüksek olmasıdır. Dezavantajı ise operatöre bağımlı olması, teknik sorunlar (ödemli, açık yaralı, alçılı, obez hastalar) ve pelvik ve baldır venlerinde duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olmasıdır (58).

Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PE olduğu kanıtlanmış hastalarda derin ven trombozlarının %60 civarında proksimalde, %20 civarında ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır (6).

Pelvik kitle, şiddetli konjestif kalp yetmezliği, hamilelik ve yaygın asit durumlarında yanlış pozitif sonuç verebilir (59).

PE şüphesi olan hastada alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. Dolayısıyla gereksiz kontrast madde ve gereksiz radyasyon verilmesi engellenmiş olur. Alt ekstremitte Doppler ultrasonografisinin negatif çıkması PE'yi ekarte ettirmez.

Sıklıkla kullanılan diğer teknikler; alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü Doppler ultrasonografi ve renkli Doppler ultrasonografi (DUS) şeklinde sıralanabilir. Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %90'ın üzerindeyken, özgüllüğü %95 civarındadır (2). DVT kliniği olan hastalarda kompresyonUSG'si ile proksimal trombus tanı ihtimali artmaktadır. Alt ekstremitte venöz ultrasonografide DVT'nin saptanamamış ve PE kuşkusu olanlarda seri ultrasonografik izlem (5,7,14. günler) önerilir. Distal trombus proksimale doğru büyüyeceğinden ultrasonografinin en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı değerini arttırmaktadır (60). Sekonder profilaksi sürecinin bitiminde ultrasonografi ile rezidüel trombusların varlığının araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yararlıdır.

Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

MRA'da dolaşım ve solunuma bağlı hareket artefaktları, kan akımı, akciğerlerin hava içermesi nedeni ile oluşan manyetiğe ait duyarlılıklar PE'yi değerlendirmede sorunlar

oluşturmaktadır. Son yıllarda MRA görüntülemeindeki yenilikler sonucu geliştirilen yeni sekanslar (single-breath hold three-dimensional gradient-recalled echo sequences) ile kontrast madde verilerek yapılan tetkiklerde son derece kaliteli görüntüler sağlanmaktadır. Santral, lobar ve segmental embolileri büyük bir doğrulukla göstermektedir. Fakat BT’de olduğu gibi subsegment embolileri göstermede yetersiz kalmaktadır (61).

Ekokardiyografi

PE’li hastalarda prognoz belirlemede ve tedavi seçiminde sağ ventrikül disfoksiyonu (RVD) son derece önemli bir göstergedir. RVD bulunan hastalarda hastane mortalitesi %10’dan fazla iken, RVD bulunmayanlarda ise %2’den daha azdır (62,63). Pulmoner tromboembolili olguların yaklaşık %25’inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. Özellikle masif emboli tanısında ve ağırlığını belirlemede verdiği önemli ipuçları (RVD ve hipokinezi, pulmoner arter genişlemesi, anormal septal hareket, pulmoner arter ve/veya sağ boşluklarda tromboz saptanması) nedeniyle ekokardiyografi (EKO) önem kazanmıştır (3). Şok tablosu ile acil servise gelen ve masif embolizmden kuşku edilen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır. Tablo 7’de PE’de EKO bulguları belirtilmiştir (64).

EKO masif PE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır.

Submasif PE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir. EKO’da RV/LV oranı ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Transözefageal ekokardiyografi sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombüsler ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografi’ye göre çok daha iyi gösterir (2).

PAB hesaplanabilmesi için triküspit yetmezliğinin olması gereklidir. Başlangıçta ölçülen PAB 50 mmHg veya daha yüksek olan hastalarda üç katı, 70 yaşın üzerindeki hastalarda dört katı daha kalıcı pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişme riski vardır(64,65). Tablo 8’de akut pulmoner embolide ekokardiyografi ile değerlendirilen RVD’nin prognostik önemini ve ilgili tanımlamaları bildiren önemli çalışmalar sunulmuştur (10).

Tablo 7. PE’de EKO bulguları(64)

Pulmoner arteryel hipertansiyon
Sağ ventrikül dilatasyonu
Patent foramen ovale yolu ile sağdan sola sant
Sağ boşluklarda ve pulmoner arterde trombüs görülmesi (nadir)
Vena kava inferiorda genişleme ve inspiratuar kollaps kaybı
Triküspit yetmezliği akım hızının artması (normal: 2-2.5 m/sn),
Orta veya ciddi derecede triküspit yetmezliği
Pulmoner arterde dilatasyon
İnterventriküler septumda düzleşme ve paradoksal hareket
Sağ ventrikülde segmenter duvar hareket bozukluğu
Sol ventrikül diyastolik doluş azalması

Tablo 8. Akut pulmoner embolide ekokardiyografi ile değerlendirilen RV işlev bozukluğunun prognostik önemini ve ilgili tanımlamaları bildiren önemli çalışmalar(10)

Yazar	n	Hasta özellikleri	Ekokardiyografi ölçütleri	Erken mortalite RVD (+)’e karşı RVD (-)
Goldhaber ve ark.	101	Normotansif	RV hipokinezisi ve dilatasyon	%4.3’e karşı %0
Ribeiro ve ark.	126	Normotansif ve hipotansif	Sağ ventrikül işlev bozukluğu	%12.8’e karşı %0
Kasper ve ark.	317	Normotansif ve hipotansif	RV >30 mm ya da TY >2.8 m/sn	%13’e karşı %0.9
Grifoni ve ark.	162	KB $\geq$ 100 mmHg	Aşağıdakilerden en az biri: RV >30 mm ya da RV/LV >1 Paradoks septal sistolik hareket AcT <90 msn ya da TYDG >30 mmHg	%4.6’ya karşı %0
Kucher ve ark.	1035	KB $\geq$ 90 mmHg	RVD	%16.3’e karşı %9.4

Bütün veriler, hastanedeki PE’ye bağlı mortaliteyi yansıtmaktadır (tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite dışında). RVD (+) = RV işlev bozukluğu olan hastalar; RVD (-) = RV işlevi normal olan hastalar.

RV = sağ ventrikül; KB = kan basıncı; TY = triküspit yetersizliği; LV = sol ventrikül; AcT = sağ ventrikül ejeksiyonu akselerasyon zamanı; TYDG = triküspit yetersizliği doruk gradyanı.

ALTIN STANDART TESTLER

Pulmoner anjiyografi:

Bu yöntemin sensitivitesi ve spesifitesi %98'leri bulmaktadır(66). Bu nedenle pulmoner emboli tanısında altın standart özelliği taşır. Pulmoner arter dallanmasını baştan başa gösterir. Pozitif bulgular, bir damarın görüntüsünün aniden kesilmesi ve intraluminal dolma defekti şeklindedir. Değerlendiriciler arasında uyum oranları konusunda yapılan çalışmalarda PE tanısı ve tedavi kararı için fikir birliği %92 civarında iken, PE'nin dışlanması konusunda %87 bulunmuştur. Günümüzde noninvaziv incelemeler ve klinik skorlama ile bu incelemeye gereksinim %20'nin altına inmiştir(22). CT anjiyografi, konvansiyonel anjiyografi karşılaştırıldığında 3 aylık rekürrens riski daha düşüktür. Tablo 9'da CT anjiyografi, konvansiyonel anjiyografi ve V/Q sintigrafisinin 3 aylık rekürrens risklerinin karşılaştırılmıştır (34).

Selektif pulmoner anjiyografi subsegmental arterlerdeki trombüsler için tanısallanamayabilir. Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, major morbidite oranı %1 civarındadır. Bu sebeple konvansiyonel anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır (66). Digital subtraction angiography (DSA) sayesinde daha hızlı ve rahat bir çekim olanağı ile birlikte periferik trombüslerin saptanma olasılığı artmıştır. Dijital anjiyografinin komplikasyonları oldukça nadirdir. Ancak bu işlem pahalıdır ve deneyim gerektirir (2).

Pulmoner anjiyografi endikasyonları (67):

1-Klinik şüphe durumu ile sintigrafi bulgularının uyumsuz olduğu durumlar; Örneğin PİOPED çalışmasında klinik şüphe yüksek iken, sintigrafi düşük olasılıklı olan olguların %40'ında anjiyografi sırasında emboli tespit edilmiş.

2-Sintigrafi yüksek olasılıklı olarak değerlendirilmiş ancak klinik olasılık düşük ise; PİOPED çalışmasında sintigrafik olarak yüksek olasılıklı ancak klinik düşük olasılıklı ise anjiyografi %56 oranında pozitif bulunmuş.

3-Vena kava inferior filtresi yerleştirilmeden önce; eğer aşırı DVT veya renal ven trombozu emboli kaynağı olarak tespit edilmemişse,

4-Hemodinamik bozukluk gelişmiş masif PE şüphesinde hasta acil perkutan veya cerrahi tromboembolektomiden fayda görebilecekse,

5-Konjenital anomalilerin değerlendirilmesinde,

6-Kronik tromboembolik hastalıkta santral pulmoner arterlerin pulmoner hipertansiyona neden olduğu ve tromboembolektomiye aday olan olgularda,

7-Pulmoner sintigrafi tanısall olmadığında, pulmoner anjiyografiye alternatif olarak alt ekstremité incelemesi sıkça kullanılmaktadır. DVT saptanması halinde tedavi yaklaşımı

genellikle pozitif anjiyografide olduğu gibidir. Seri olarak yapılan alt ekstremité incelemeleri negatif sonuç verdiği takdirde ciddi PE veya buna bağılı morbidite olası gözükmemektedir (68). Ancak alt ekstremité seri incelemeleri kolay yapılamamakta ve asemptomatik DVT olan hastalarda DVT için doppler incelemesi duyarlılığının düşük olması nedeni ile bacak incelemeleri negatif olduğunda anjiyografi sıklıkla en iyi alternatiftir.

Pulmoner anjiyografinin rölatif kontradikasyonları (67):

1. Aşırı pulmoner hipertansiyon varlığı
2. Sol dal bloğu olan olgular. Bu olgularda işleme sekonder komplet kalp bloğu gelişebileceğinden geçici pacemaker takıldıktan sonra yapılmalıdır.
3. Ventriküler irritabilite
4. Önceden bilinen aşırı kontrast madde allerjisi
5. Gebelik
6. Renal yetmezlik
7. Bilinen RA (renal arter) trombüsü

Tablo 9. CT anjiyografi, konvansiyonel anjiyografi ve V/Q sintigrafisinin 3 aylık rekürrens risklerinin karşılaştırılması (34).

METOD	Toplam hasta	Rekürrens n	Rekürrens %
CT anjiyografi	993	4	0,4
Konvansiyonel anjiyografi	796	7	0,9
Sintigrafi	1246	6	0,5

Konvansiyonel venografi

Günümüzde kontrast venografi, alt ekstremité ve daha üstündeki DVT tanısı için altın standarttır. Ancak ultrasonografinin kullanıma girmesinden sonra kullanımı çok azalmıştır. PE'den şüphe edildiğinde ve diğer görüntüleme teknikleriyle kesin tanıya ulaşamadığı zaman DVT araştırılması için venografi son çare olarak uygulanabilir. Alt ekstremité venografi yöntemi ayak sırtında yüzeysel bir vene ince bir iğne ile girilip kontrast madde enjekte edildikten sonra derin venlerin görüntülenmesi temeline dayanır. Ayak bileğine bağlanan turnike, yüzeysel venlere kan geçişini önleyerek derin venlerin daha iyi opasifiye olmasını sağlamaktadır. Kontrast maddenin venleri doldurduğu floroskopi ekranından takip edilir ve optimal dolduğunda ön-arka, lateral ve oblik pozisyonlarda radyografiler çekilir (69). DVT tanısı için yeterli olan en önemli kriter birden fazla pozisyonda intraluminal dolum

defektinin mevcut olmasıdır. Diğer önemli bir kriter ise venöz yapılardaki devamsızlıktır. Ayrıca derin venöz yapıların seçilememesi, venöz kollateral formasyonları DVT tanısını destekler. Ancak tanı için tek başına yeterli değildir (69). Klasik venografi ile ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle, günümüzde yerini giderek noninvazif bir teknik olan BT venografiye bırakmaktadır.

BT Venografi

Direkt ve indirekt şeklinde iki yöntem BT venografide mevcuttur. Direkt BT venografide klasik venografide olduğu gibi, kontrast madde ayaktaki dorsal venden enjekte edilerek BT görüntüleri elde edilir. İndirekt BT venografi (Kombine BT anjiyografi) ile VTE'nin kaynağı olan DVT ile bunun sonucu gelişen PE'nin ek kontrast madde kullanmadan tek bir seansta değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Aynı seansta abdomen, pelvis ve ekstremitelerdeki venöz yapılardaki DVT'ye yönelik yapılmaktadır.

Yeterli venöz kontrastlanmanın sağlanması için genelde kontrast madde enjeksiyonunun başlangıcından 3-3.5 dakika sonra derin venöz sistemler taramaya başlanır. İndirekt BT venografi noninvaziv ve hızlı bir şekilde uygulanmakta olup erken tanı ve tedavi için önemlidir.

Obezite, yumuşak doku ödemi, alçı gibi hastaya ait nedenler ile VKİ, iliak venler, addüktör kanaldaki yüzeysel femoral venlerin distal segmenti ve krural venlere kas direnci nedeni ile yeterli kompresyon uygulanamadığı için indirekt BT venografinin DUS'e üstünlüğü vardır (70).

Akut DVT bulunan hastalarda DUS incelemesi esnasında yapılan kompresyon ve augmentasyon manevraları PE'ye neden olabilir. Kalsifikasyonlar, protez eklemler ve metalik artefaktlar yalancı dolma defektlerine yol açabilir. Venöz dönüşün gecikmesi ve yeterli venöz opasifikasyonun sağlanamaması akım artefaktlarına ve yalancı negatif sonuçlara neden olmaktadır. Ayrıca indirekt BT venografinin USG'ye göre bir diğer dezavantajı pelvik bölgenin ısınlamasıdır. Alınan radyasyon dozunu azaltmak için DVT saptanma oranı az olduğundan pelvik bölgenin taranmaması, özellikle 40 yaşın altındaki bayan hastalarda ve düşük klinik olasılıklı hastalarda pelvik indirekt BT venografi yapılmaması gerekmektedir (71,72).

LABORATUAR

Pulmoner tromboembolizm olgularında lökositoz, serum LDH ve AST düzey artışı, CRP ve sedimantasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular PE için spesifik değildir.

Arter kan gazları

Pulmoner emboli olgularında genellikle düşük PaO₂ ve normal veya düşük PaCO₂

değerleri saptanır. Hastaların %10-25'inde arter kan gazları (AKG) normal bulunmaktadır (73). Respiratuar alkaloz sık gözlenen bir değişikliktir. Hastaların genelinde başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. AKG PE şiddetinin belirlenmesinde ve tedaviye cevabı izlemede kullanılmaktadır. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (2).

D-dimer

D- Dimer spesifik fibrin yıkım ürünüdür. PE olgularında D-Dimer düzeyi 8 kata kadar artabilmektedir. D-Dimer düzeyinin PE'yi saptamada ki hassasiyeti 500ng/ml üzerinde %97-100 olarak bildirilmektedir. D- Dimer testleri %35-45 düzeyinde düşük bir sensitivite oranına sahiptir (74).

Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir. D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir. Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için Mikrolateks , “ Red cell “ aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Bu testler arasında klasik Lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve Turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır. D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PE'nin dışlanması için kullanılır (2). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PE'yi dışlatamaz. Çünkü yüksek klinik olasılığa sahip hastaların %15' inden fazlasında PE ekarte edilememektedir. D-dimer testi ve klinik olasılığın birlikte değerlendirilmesinin objektif görüntüleme yöntemlerine olan ihtiyacı %15-47 oranında azaltabileceği bildirilmektedir (8). Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşük olduğu için bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir. PE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, PE'yi tek başına dışlayamaz (Negatif prediktif değer <%80) (2). Yanlış negatif sonuçlar subsegmental embolide daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Fibrinojen

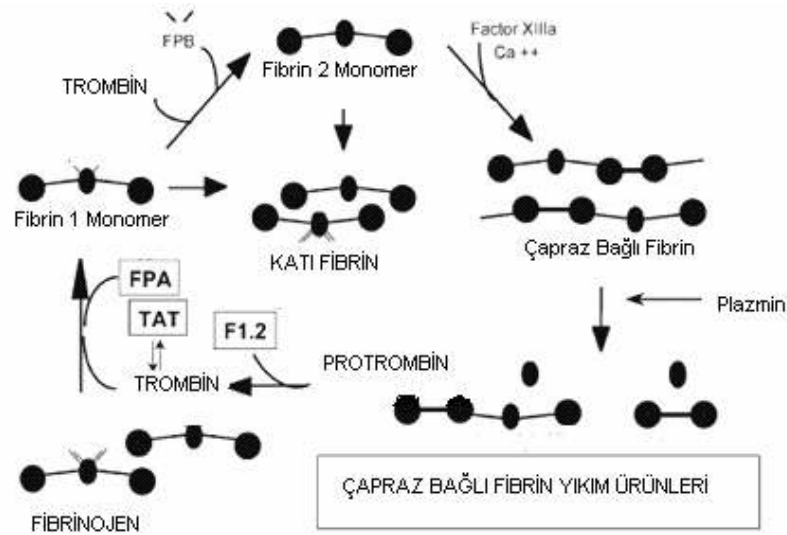
Fibrinojen, koagulasyonda faktör 1 olarak adlandırılır. Fibrinojen karaciğerde sentezlenir. Fibrinojen molekülünün içeriğini üç çift bağımsız polipeptid zinciri (α , β ve γ polipeptid) oluşturmaktadır. Her bir polipeptid zinciri diğerine disülfid bağı ile bağlanmış

olup, biyolojik yarı ömrü 100 saattir (75,76).

Fibrinojen primer olarak plazmada, az miktarda da platelet ve megakaryositlerde bulunan büyük bir glikoproteindir. Aktif derivesi fibrinle beraber fibrinojen normal hemostatik ve fibrinolitik sistemde rol oynar. Fibrinojen ayrıca normal defans mekanizmaları içinde önemli rolü olan bir akut faz proteinidir.

Fibrinojen koagulasyon mekanizması ve trombozda önemli bir role sahip, kanda miktarı en fazla bulunan pıhtılaşma proteinidir. Başlıca fonksiyonunu, kanın pıhtılaşmasına neden olan fibrini oluşturarak gerçekleştirir. Bunun yanı sıra trombosit agregasyonunda görev almaktadır (77).

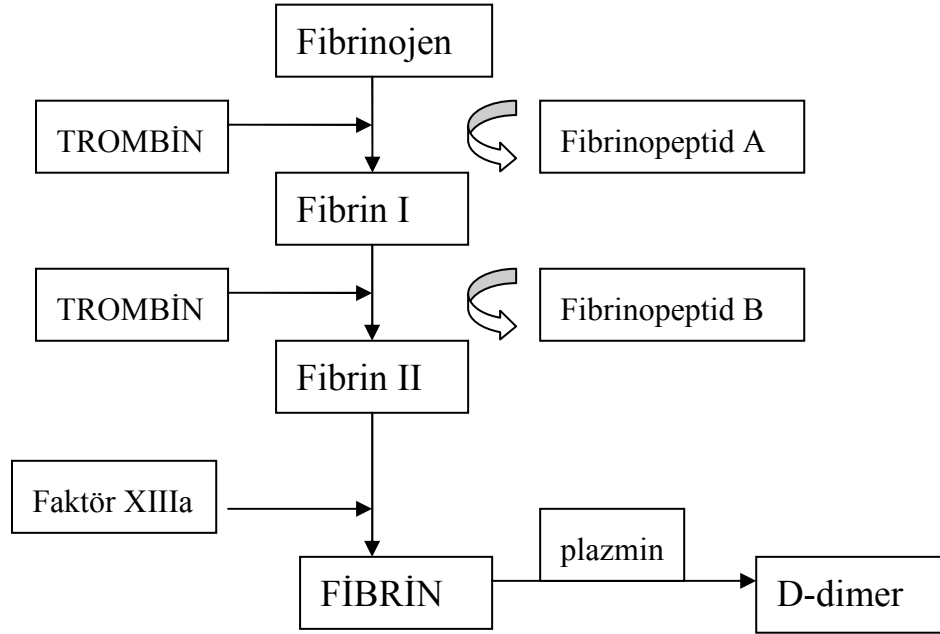
Fibrinojenden fibrin oluşumu esnasında protrombin, Faktör Xa/Va kompleksi tarafından trombin ve protrombin fragmanı 1.2 (F1.2) olarak parçalanır. Şekil 2’de fibrinojen’den fibrin ve fibrin yıkım ürünleri oluşumu görülmüştür. Oluşan trombinin, fibrinojenden fibrinopeptid A (FPA) ve fibrinopeptid B (FPB) moleküllerini açığa çıkartmasıyla fibrin II monomeri meydana gelir. Fibrin II monomeri, FXIIIa ve Ca ile birlikte çapraz bağlı belirgin sağlam fibrin haline gelir. Bu döngü esnasında trombin-antitrombin kompleksi (TAT) antirombinin trombin üzerindeki inaktive edici etkisini azaltarak döngüyü hızlandırır (78, 79).



Şekil 2. Fibrinojen – Fibrin ve fibrin yıkım ürünleri oluşumu

Fibrin oluşum ve yıkım ürünleri arasında protrombin F1.2, FPA ve TAT düzeylerinin protrombin aktivasyonu, trombin oluşumu ve aktivasyonlarını gösterme açısından yararları gösterilmiştir. Fakat saydığımız fibrin oluşumu belirteçlerinin kullanımında yerleri sınırlıdır

çünkü yarı ömürleri çok kısadır (ortalama 5 dakika) ve kan alımı sırasındaki hatalar sonuçların farklı çıkmasına neden olmaktadır (78, 79). Fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) içinde D-dimer, çapraz bağlı fibrinin plazmin ile parçalanması sonucu oluşan heterojen bir grup polipeptidlerdir. Şekil 3’de fibrinojenin trombin yolu ile yıkımı ve d-dimer oluşumu şematize edilmiştir.



Şekil 3. Fibrinojen’in trombin yolu ile yıkımı ve d-dimer oluşumu

Trombin ve faktör XIIIa’nın enzimatik aktivasyonu ile oluşan fibrin pıhtısı formasyonu ve GP IIb/IIIa reseptörleri ile etkileşimi ile aktive plateletlerin yapışmasında fibrinojenin rolü vardır. Ayrıca fibrinojen plazmada faktör IIIa için taşıyıcı olarak davranır (80,81).

Fibrinojenin klinik hastalıkları kantitatif ve kalitatif olarak ikiye ayrılır. Kantitatif anormallikler fibrinojenin tamamen yokluğu (afibrinojenemi) veya düşük fibrinojen seviyesi (hipofibrinojenemi) şeklinde görülebilir. Kalitatif anormalliklerde özellikleri değişmiş anormal fibrinojen sentezi (disfibrinojenemi) şeklinde görülebilir (82).

Erişkinde normal değeri 200-400 mg/dL’dir. Kadınlarda minimal yüksek olabilir ve gebelerde 600mg/dL’ ye çıkabilir. Menstruasyon sırasında fibrinojen artar. Ayrıca yaşla beraber bir miktar artmaktadır. Yükselmiş fibrinojen düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar

açısından risk faktörlerinden biri olduğu da gösterilmiştir (77).

Fibrinojenin arttığı durumlar

1. Travmalar
2. Operasyonlar: Tepe değere operasyondan sonra 5. - 10. günler arasında ulaşır
3. Akut enfeksiyonlar
4. Akut myokard enfarktüsü
5. Radyoterapi sonrası (doku hasarında fibrinojen düzeyi artar)
6. Hepatit
7. Nefrotik sendrom
8. Yanık
9. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) aktivasyonu
10. C vitamini eksikliği
11. Multiple Myelom
12. Kollajen doku hastalıkları
13. Kronik inflamatuvar hastalıklarda ve malignitelerde sebat eden hiperfibrinojenemi

Fibrinojenin azaldığı durumlar

1. Karaciğer hastalıkları
2. Dissemine intravasküler kuagülopati (tüketim kuagülopatisi)
3. L-asparaginase tedavisi (fibrinojenin hepatik sentezini bozar)
4. Antitimosit ve kortikosteroid tedavisi alan aplastik anemi hastaları
5. Tiklopidin kullanımı (antiagregan- GP IIb/IIIa reseptörleri üzerinden etki)
6. Afibrinojenemi
7. Hipofibrinojenemi
8. Tifo
9. Ağır hemoraji
10. Hemolitik hastalıklar
11. Ciddi kaşeksi
12. Kloroform, fosfor, karbon tetraklorür (CCL₄) ile zehirlenmeler
13. Obstetrik komplikasyonlar
14. Uygun olmayan kan transfüzyonları
15. Şiddetli yanık halleri

Kardiyak troponin T (cTnT)

Kardiyak kaslara spesifik bir enzimdir. Masif pulmoner emboliye bağlı, sağ koroner

arter dolaşımı azalır, akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül (RV) dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır ve sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler gelişir. Mikroinfarktüslere bağlı troponin salınımı artar. Artmış serum troponin düzeyi RV disfonksiyonunu gösterir. Bazen kardiyak troponin salınması 6-12 saat gecikebilir. PE'ye bağlı serum troponin artışı 40 saat içinde normale döner. cTnT'nin artmış olması erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (2).

Artmış troponin seviyesi bulunan hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonu (RVD) oranı, %40-70 arasında değişirken; normal troponin konsantrasyonu bulunan PE hastalarında bu oran %15-27 arasında bildirilmektedir (83,84).

Natriüretik peptidler

Brain natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal probrain natriüretik peptid (NT-proBNP), ventriküllerdeki yüksek dolma basıncı sonucu ventrikül kası hücrelerinden salınırlar. RV kas liflerinde gerilme ve miyokardial hipoksemi olduğunda seruma salgılanan BNP miktarı artabilir. BNP yüksekliği erken mortalite ile ilişkilidir.

Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PE olguların Kruger ve ark, yaptığı çalışmada, RVD bulunan hastaların %64'ünde BNP yüksek tespit edilirken, RVD bulunmayan hastaların %94'ünde BNP normal referans aralığında bulunmuştur (85).

B.8. TANI VE TEDAVİ ALGORİTMALARI

PE şüphesi ile verilen antikoagulan tedaviye bağlı yüksek kanama riski ve tanıda gecikme mortalitede artışa neden olabileceğinden tanının en kısa sürede kesinleştirilmesi gerekmektedir. Bu hastaların ancak %25'ine objektif testlerle (spiral BT, Doppler USG) doğrudan tanı konulabilmektedir. Ampirik klinik değerlendirme, d-dimer, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi, seri venöz ultrasonografi, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ve spiral BT anjiyografi gibi değişik tanı yöntemlerini içeren farklı tanı algoritmaları üretilmiştir. Tanısal algoritmalar genellikle hemodinamik olarak stabil olan ayaktan hastalara yöneliktir. Tanı stratejileri; klinik tabloya (submasif-masif-nonmasif), yaşa, akciğer rezervine, ek hastalıklarının varlığına ve şiddetine göre farklılıklar gösterebilir.

I. Acil Polikliniğe Başvuran Stabil Hastalarda Tanı Algoritması

PE düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PE prevalansı yaklaşık %30 civarındadır (86).

İlk aşama; pulmoner embolinin dışlanması, daha ucuz ve non-invaziv yöntemleri kullanarak gereksiz tanısal testlerden kaçınmaktır.

1. Klinik olasılık değerlendirmesi (Wells veya modifiye Genevre kriterleri)

2. D-dimer testi; Yüksek duyarlılıklı (klasik ELISA, hızlı ELISA ve turbidimetrik) testlerin negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda VTE dışlanır ve ileri incelemeye gerek yoktur. Duyarlılığı daha düşük olan d-dimer testlerinin (simpli-RED, latex) negatifliği ise ancak düşük klinik olasılıklı hastaların dışlanmasında kullanılabilir (8,9).
3. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda düşük negatif prediktif değer nedeniyle d-dimer testinin yerine Spiral BT anjiyografi, V/Q sintigrafisi gibi ileri görüntüleme yöntemleri önerilmektedir.

İkinci aşama; PE tanısı ilk aşamada dışlanamadığında ikinci aşamaya geçilir. Bu aşamada spiral BT anjiyografi, V/Q sintigrafisi ve alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi gibi teknikler kullanılır.

1. Klinik olarak düşük/orta olasılıklı hastalarda tek detektörlü spiral BT'nin normal bulunması tek başına PE'yi dışlamaya yetmez, beraberinde alt ekstremitte USG ile proksimal trombusun negatif bulunması gereklidir.
2. Çok detektörlü spiral BT aynı durumda tek başına dışlama için yeterli olabilmektedir.
3. Çok detektörlü spiral BT'si normal bulunan yüksek klinik olasılıklı hastalarda incelemeye alt ekstremitte USG veya V/Q sintigrafisi ile devam edilmesi gerekir. Perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması durumunda PE dışlanmaktadır.
4. Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu, eğer hastada önceden geçirilmiş PE öyküsü yoksa ya da klinik olasılık düşük değilse tanı koydurucudur.
5. Düşük/orta olasılıklı sintigrafide ek testlere gereksinim vardır. Pulmoner tromboembolizme tanısall yaklaşımında, sintigrafi ve alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi birlikte kullanılabilir. Sintigrafi ve alt ekstremitte USG incelemesi normal bulunarak PE'nin dışlandığı çalışmalarda üç aylık VTE riski ortalama % 0,6 civarında bildirilmiştir (2).

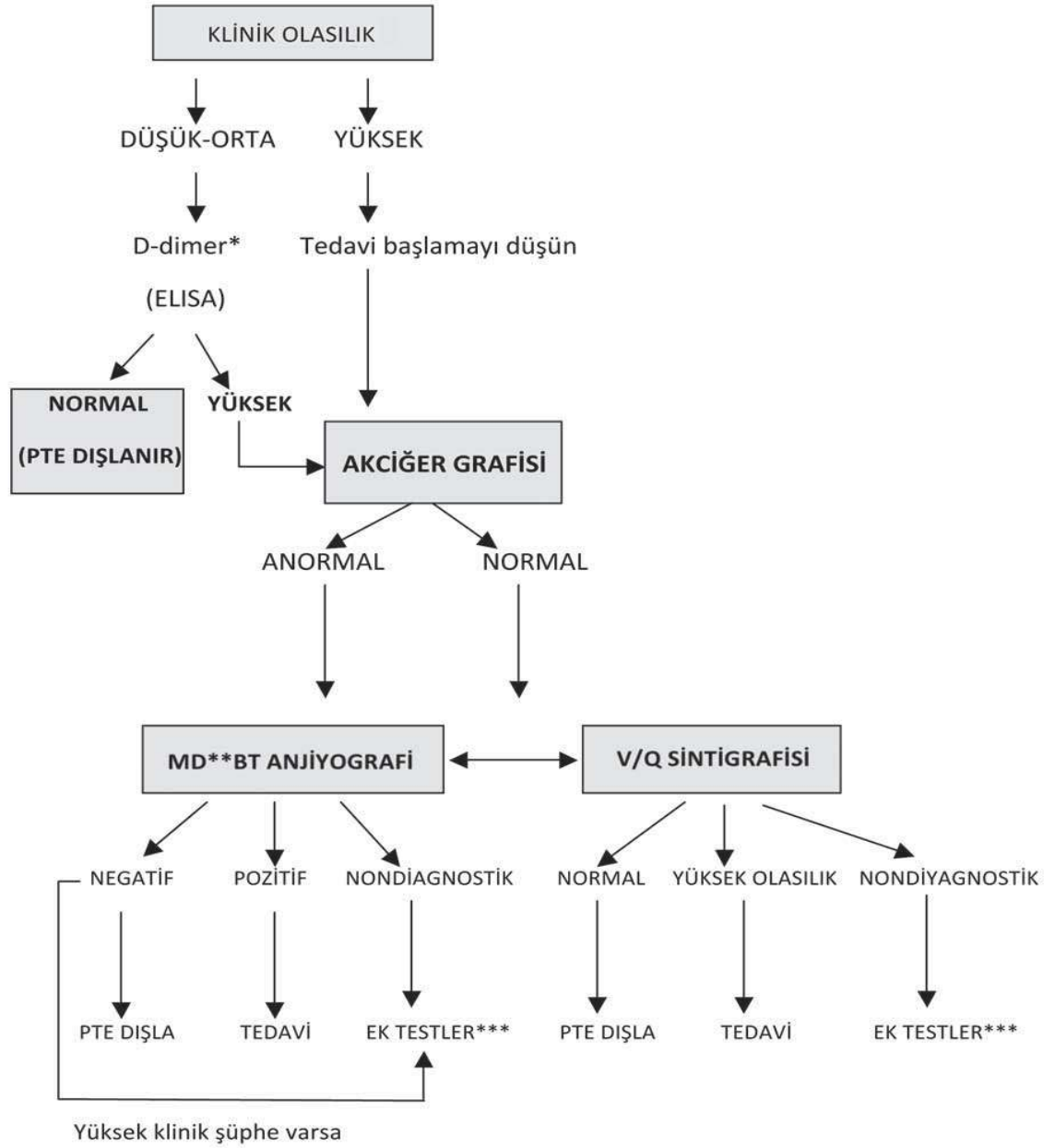
Üçüncü aşama; İlk iki aşamada PE tanısı hala doğrulanmamış veya dışlanamamış ise artık üçüncü aşama inceleme için pulmoner anjiyografi ve venografi gibi “altın standart” testlere başvurulur. Kliniği stabil PE olgusunda pulmoner anjiyografinin başlıca indikasyonu, yüksek klinik olasılık saptanmasına karşın, diğer noninvaziv testler ile PE tanısının dışlanamamasıdır. Kanama riski de yüksek ise, gereksiz antikoagülan başlanmasını engellemek açısından anjiyografik inceleme önem kazanır. Şekil 4’de Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporuna göre acil polikliniğe başvuran PE kuşkulu hastalarda uygulanabilecek algoritmik tanı yaklaşımı görülmektedir.

II. Hastanede Yatan Hastalarda Tanı Algoritması

Yaşlı ve altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PE kuşkulu hastalarda klinik skorlamanın prediktif değeri ve d-dimer testinin güvenilirliği azalmaktadır (özellikle azalır ve yanlış negatiflik oranı artar) (Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu önermektedir) (2). Yaşlı ve kardiyopulmoner hastalığı (özellikle KOAH) bulunan PE kuşkulu hastalarda sintigrafi kullanılacak ise V/Q sintigrafisi birlikte yapılmalıdır. Artık günümüzde ilk inceleme olarak aynı seansta alt ekstremité BT venografi imkanı olan kontrastlı multidetektör spiral BT anjiyografi (CTPA) önerilir. Hipotansiyon, şok (masif PE bulguları) gibi bulguları olmayan, ciddi hipoksemi, EKG de anterior prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği, S1Q3T3 veya pseudoinfarktüs paterni (QR) saptanan, sintigrafide bilateral yaygın segmenter tutulum veya spiral BT anjiyografide bilateral santral damarlarda yaygın trombüs gözlenen veya Pro-BNP ve kardiyak troponin T değerleri yüksek saptanan hastalar yüksek mortalite riskli submasif PE'li hastalara ekokardiyografik inceleme yapılması önerilir (87,88).

III. Masif PE Düşünülen Hastalarda Tanı Algoritmaları

Masif PE olgularında ölüm genellikle ilk 1-2 saat içinde gelişir. Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi masif pulmoner embolizm bulgularının varlığında, antikoagulan tedavi başlanmalıdır. Hem masif PE tanısı hem de bu kliniğe neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, miyokard infarktüsü ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için ilk olarak acil ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Şekil 5'de Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporuna göre masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması görülmektedir. Sağ ventriküler disfonksiyon ve/veya dilatasyon bulguları saptanan hastalarda mümkünse hasta başında alt ekstremité kompresyon ultrasonografisi ile DVT varlığı araştırılmalıdır. Ultrasonografide pozitif sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanması için yeterlidir. Eğer ultrasonografik inceleme yapılamazsa veya negatif bulunmuş ise derhal spiral BT anjiyografi veya pulmoner anjiyografi yapılmalıdır. Pulmoner anjiyografi tanı ile birlikte tedavinin de yönlendirilmesine (lokalize fibrinolizis, mekanik fragmentasyon ve perkütan tromboembolektomi gibi) olanak sağlar.

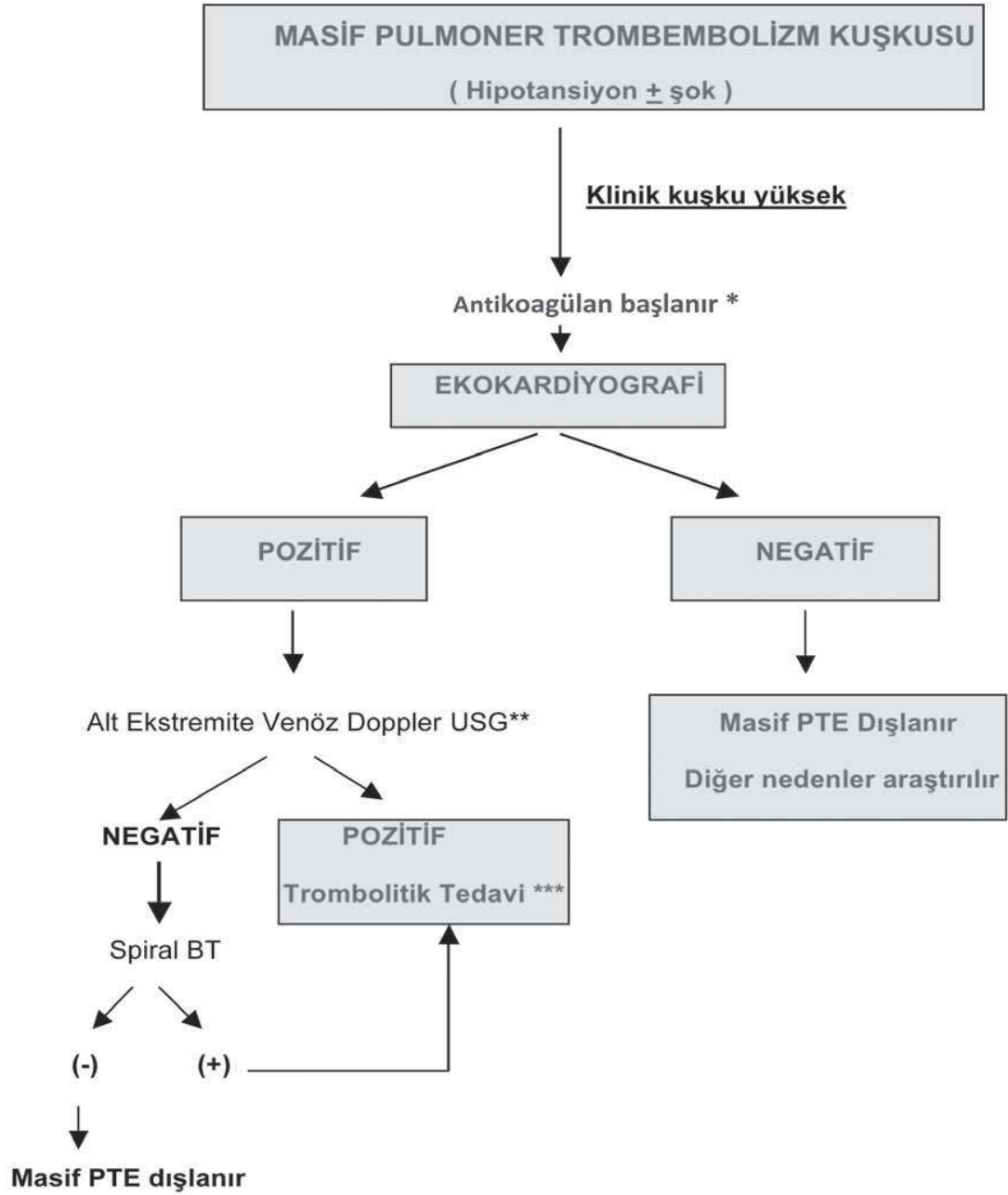


Şekil 4. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporuna göre pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanısal yaklaşım (2)

* Klinik olasılık düşük ise orta duyarlılıklı testler (Latex, simpli-RED) kullanılabilir.

** Multidetektörlü

*** Alt ekstremité kompresyon ultrasonografisi, seri ultrasonografi, pulmoner Anjiyografi



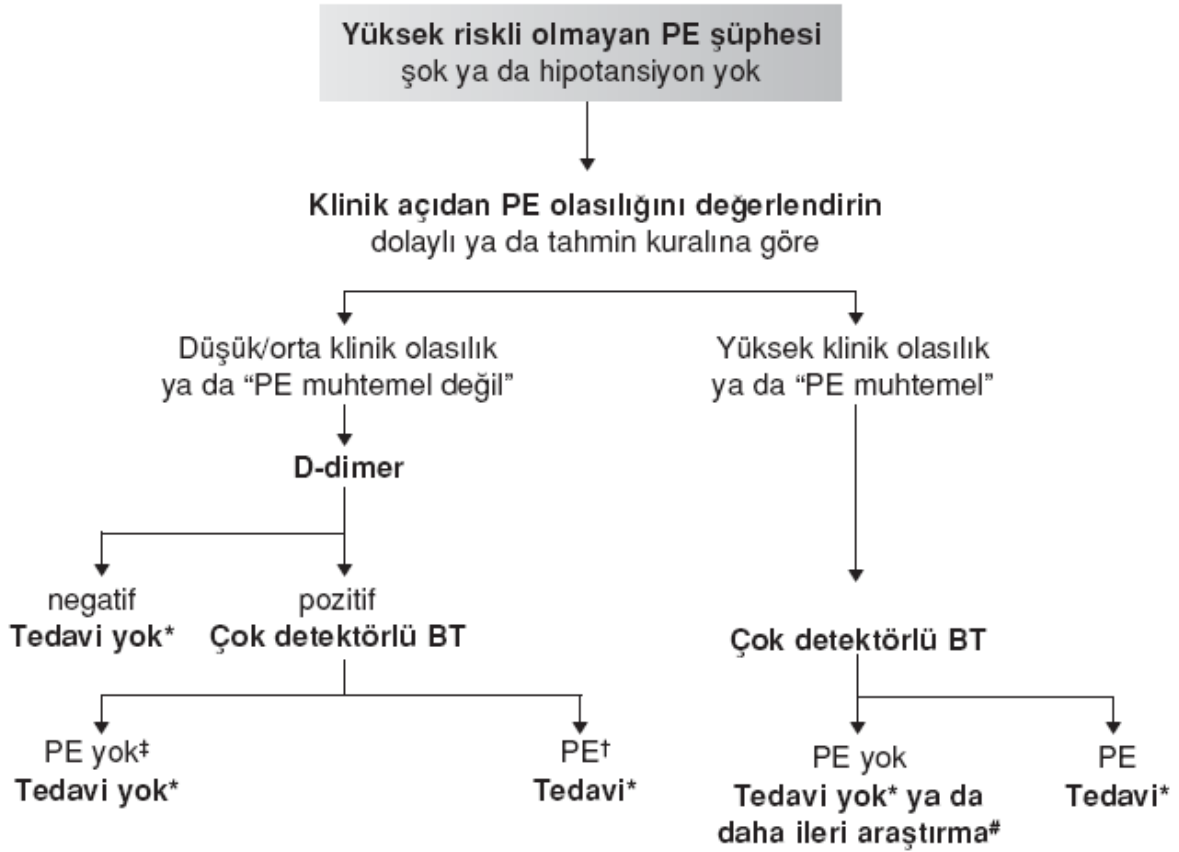
Şekil 5. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporuna göre masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması (2)

* Hemodinamik instabilite mevcut ise: sıvı ve vazopressör tedavisi yapılır

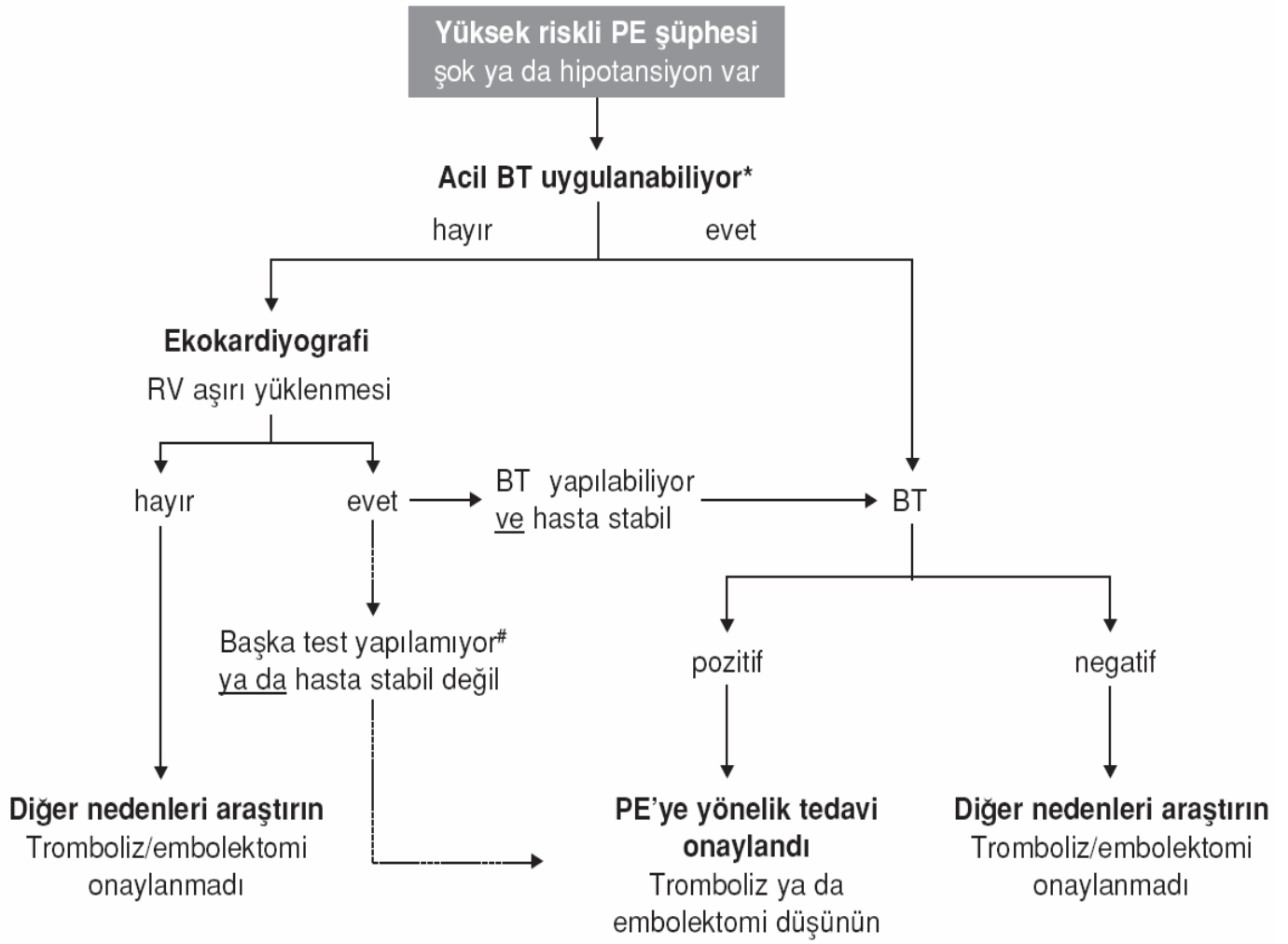
** Doppler USG olanağı bulunmayan merkezlerde algoritmik yaklaşım Spiral BT ile devam eder

*** Trombolitik tedavi kontrendike ise pulmoner embolektomi düşünülmelidir

Avrupa Kardiyoloji Derneği Akut Pulmoner Embolide Tanı ve Tedavi Kılavuzunda şok ve hipotansiyon varlığına göre yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE şüphesi şeklinde iki farklı tanı ve tedavi algoritması geliştirilmiştir (şekil 6,7). Bu kılavuza göre gerektiğinde kanıta dayalı alternatif algoritmalar oluşturmak için gereken bilgi Tablo 10’da verilmiştir (10). Kardiyoloji kılavuzuna göre d-dimer testi sonrası çok detektörlü BT anjiyografi ve yüksek riskli stabil olmayan hastalarda mortalite riski taşıdığı ve trombolize bağlı kanama riskini artırdığı için, konvansiyonel pulmoner anjiyografiden kaçınılması önerilmektedir (10). Türk Toraks Derneğinin Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporunda farklı olarak masif (yüksek riskli) PE düşünülen hastalarda tanınasal testlere başlamadan önce antikoagulan tedavi başlanması ve masif olmayan hastalarda d-dimer testi sonrası akciğer grafisi değerlendirmesi önerilmektedir (2).



Şekil 6. Yüksek riskli olmayan PE şüphesi (şok ve hipotansiyon yok) taşıyan hastalar için önerilen tanı algoritması. Klinik olasılığı değerlendirmek için iki farklı şema kullanılabilir; üç düzeyli şema (klinik olasılık düşük, orta veya yüksek) ya da iki düzeyli şema (PE muhtemel değil veya PE muhtemel). Orta derecede duyarlı bir test kullanılırken, D-dimer ölçümü, klinik olasılığın düşük olduğu ya da “PE muhtemel değil” sınıfında yer alan hastalarla sınırlı tutulmalıdır. Buna karşılık, duyarlılığı yüksek olan testler klinik açıdan PE olasılığı düşük ya da orta olan hastalarda kullanılabilir. Plazma D-dimer ölçümü, hastanede yatan hastalarda gelişen PE şüphesinde sınırlı kullanım alanına sahiptir. *PE’ye yönelik antikoagulan tedavi. †En proksimaldeki trombus en azından segmental ise BT, PE için tanı koydurucu kabul edilir. ‡Tek detektörlü BT negatif ise, PE’yi güvenle dışlamak için negatif bir proksimal alt bacak venöz ultrasonografisine gereksinim vardır. #Klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda çok detektörlü BT negatif ise, PE’ye yönelik tedaviyi ertelemeyen önce daha fazla araştırma yapılması düşünülmelidir.



Şekil 7. Yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda (şok ya da hipotansiyon ile başvuran) önerilen tanı algoritması. *Hastanın kritik durumda olmasının, yalnızca yatak başında test yapılabilmesine olanak vermesi halinde de, acil BT uygulanamadığı düşünülür. #Transözofageal ekokardiyografi, RV aşırı yüklenmesi ve nihai olarak spiral BT ile doğrulanan PE'si olan hastaların önemli bölümünde, pulmoner arterlerdeki trombüsleri saptayabilir; DVT'nin Kompreyon ultrasonografisi ile yatak başında doğrulanması da karar vermede yardımcı olabilir.

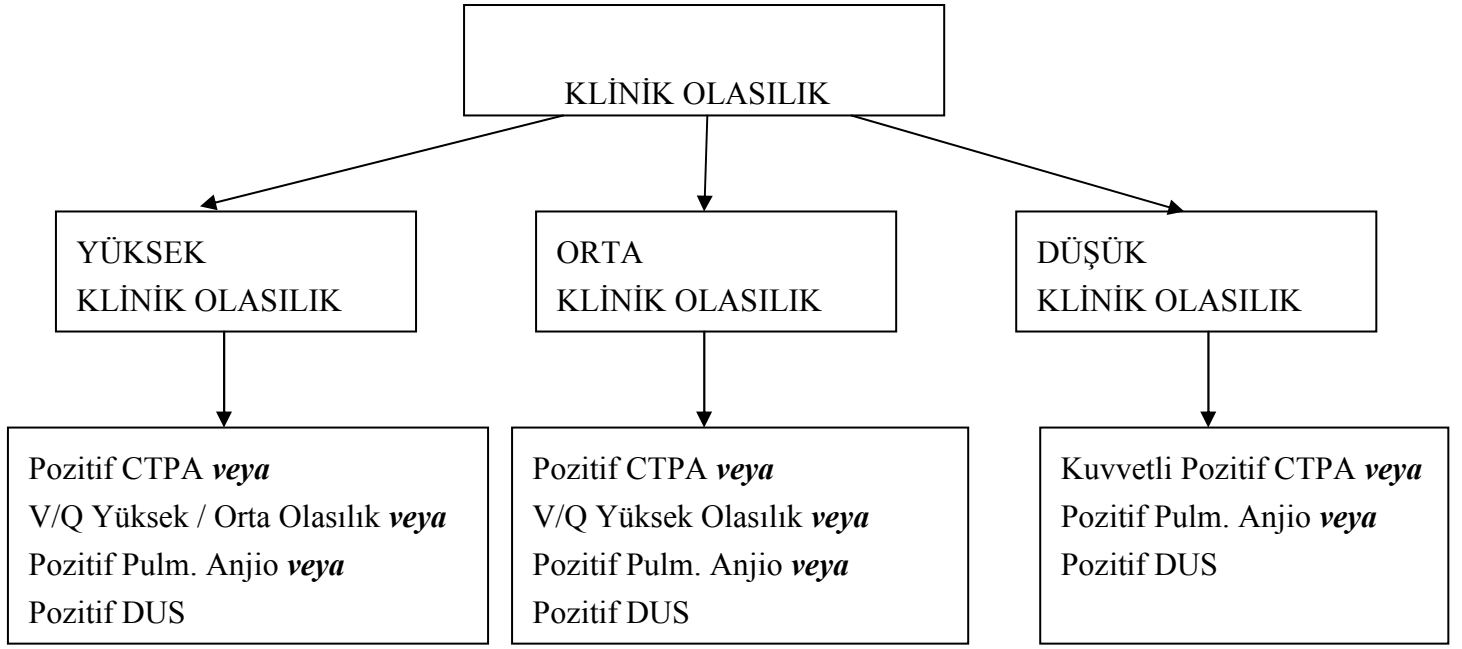
Tablo 10. Şok ve hipotansiyon olmayan hastalarda (yüksek riskli olmayan PE) klinik olasılığa göre PE tanısına yönelik, geçerliliği sınanmış tanı ölçütleri

Tanı ölçütleri	Klinik açıdan PE olasılığı		
	Düşük	Orta	Yüksek
Pulmoner embolinin dışlanması			
Normal pulmoner anjiyografi	+	+	+
D-dimer			
Negatif sonuç, duyarlılığı yüksek test	+	+	-
Negatif sonuç, orta derecede duyarlı test	+	-	-
V/Q sintigrafisi			
Normal akciğer sintigrafisi	+	+	+
Tanı koydurucu olmayan akciğer sintigrafisi ^a	+	-	-
Tanı koydurucu olmayan akciğer sintigrafisi ^a ve negatif proksimal KUS	+	+	±
Toraks BT anjiyografi			
Normal TDBT ve negatif proksimal KUS	+	+	±
Yalnızca normal çok detektörlü BT	+	+	±
Pulmoner embolinin doğrulanması			
PE'yi gösteren pulmoner anjiyografi	+	+	+
Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi	±	+	+
Proksimal DVT'yi gösteren KUS	+	+	+
Toraks BT anjiyografi			
PE'yi (en azından segmental) gösteren tek ya da çok detektörlü spiral BT	±	+	+
Subsegmental PE'yi gösteren tek ya da çok detektörlü spiral BT	±	±	±

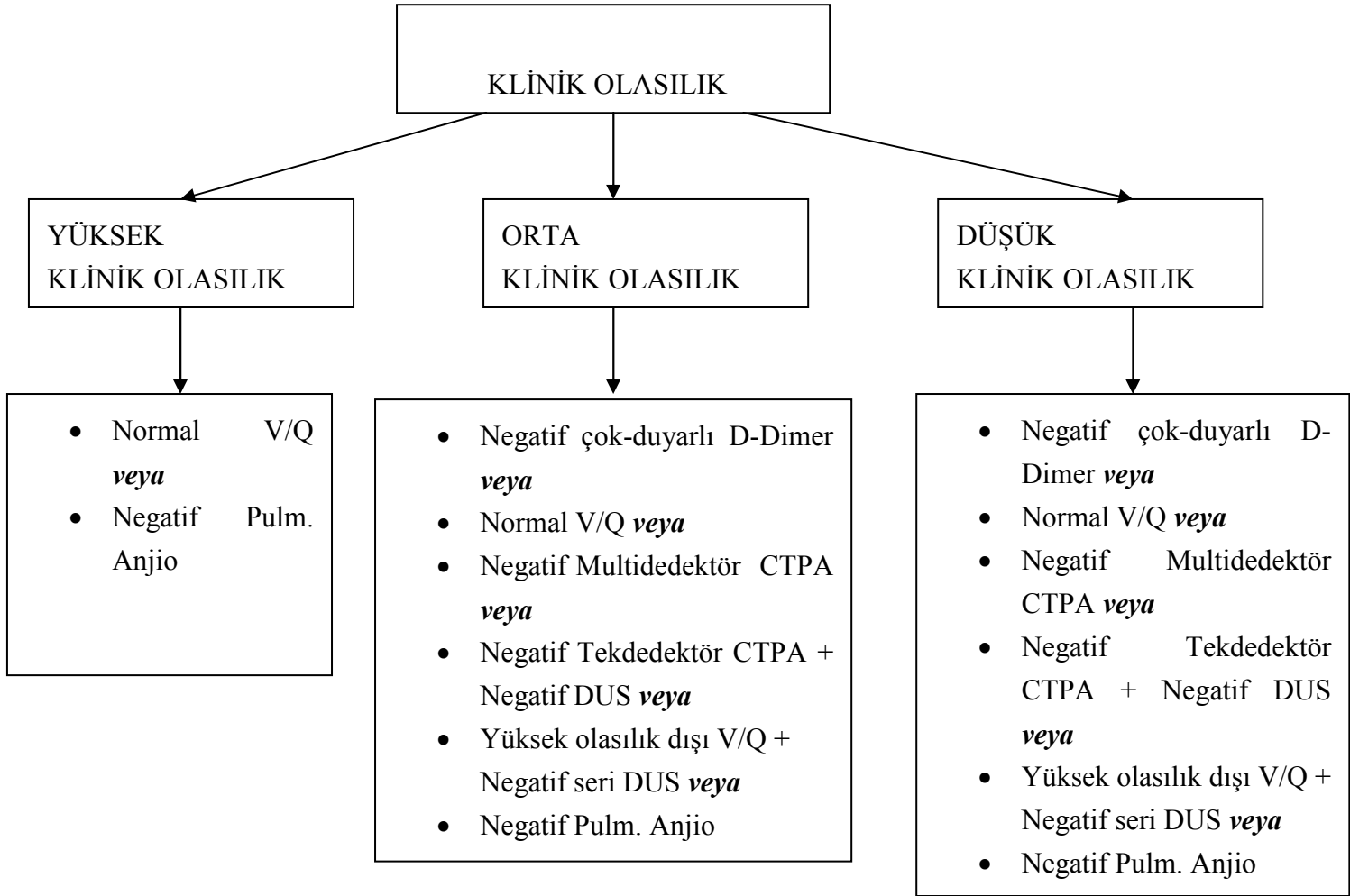
Koyu gri, geçerli ölçüt (daha ileri tetkik gerekmez) ; -, siyah geçersiz ölçüt (daha ileri tetkik gerekir); ±, açık gri tartışmalı ölçüt (daha ileri tetkik düşünülmeli),

a. Tanı koydurucu olmayan akciğer sintigrafisi: PIOPED sınıflamasına göre düşük ya da orta derece olasılıklı akciğer sintigrafisi. KUS = kompresyon venöz ultrasonografi; DVT = derin ven trombozu; PE = pulmoner emboli; V/Q sintigrafisi = ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi.

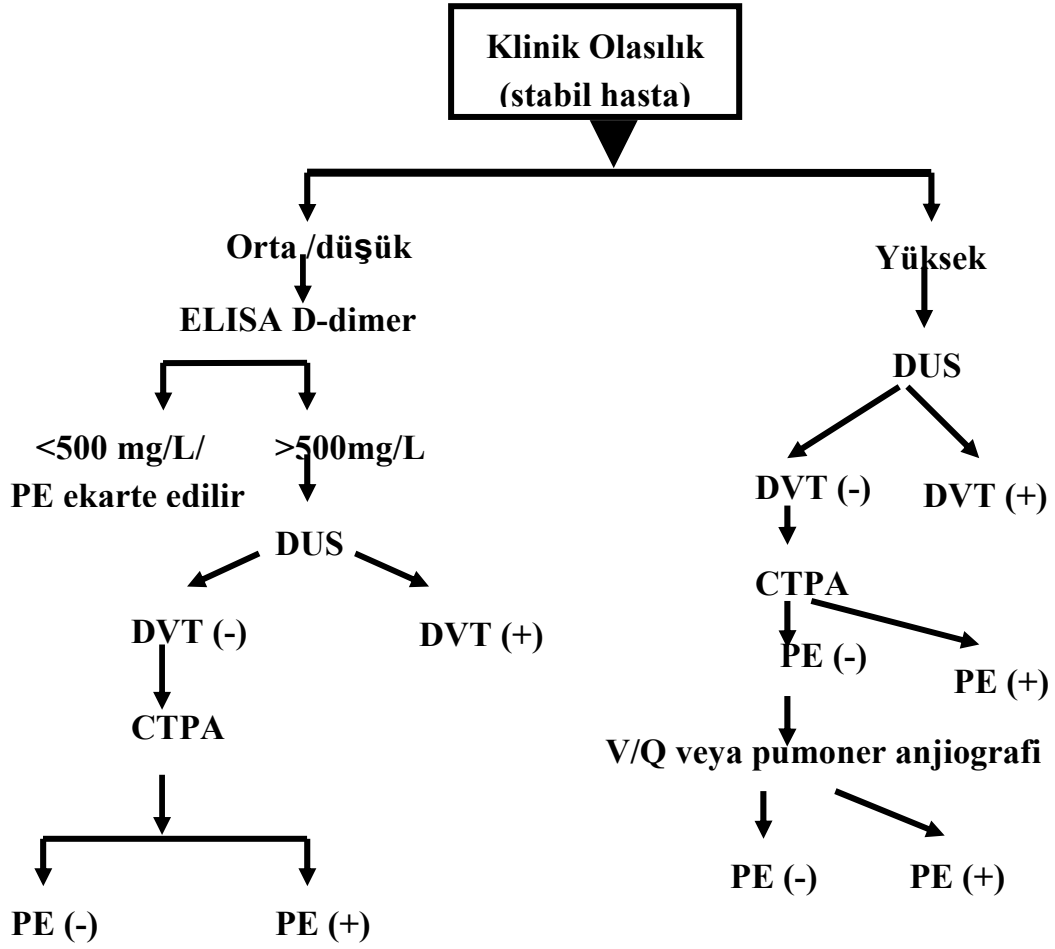
Şekil 8,9 ve 10'da farklı tanı ve tedavi yaklaşımları görülmektedir.



Şekil 8. PE tanı koyma stratejiler (1)



Şekil 9. PE tanısını dışlama kriterleri (1)



Şekil 10. Stabil hastada farklı bir tanı algoritması (89)

B.9. PULMONER TROMBOEMBOLİZM TEDAVİSİ

DVT ve akut pulmoner tromboembolizm, aynı hastalığın yani VTE' in klinik tabloları olduğundan tedavi ilkeleri aynıdır. Üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur;

- Antikoagülan tedavi: Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin "UFH"), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleri. Antikoagülasyon tedavisi kontrendikasyonları tablo 12'de belirtilmektedir.
- Reperfüzyon tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi
- Vena kava inferior filtreleri: Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller.

Şekil 11'de PE'de tedavi yaklaşımı görülmektedir

Tedaviye başlamadan önce hastalığın şiddeti (masif, submasif, nonmasif) belirlenmelidir. Yine tedavi öncesi hastada oluşturabileceği kanama riski değerlendirilmelidir.

Ağır kanama riski olan olgular dışında kanama riskini değerlendirmek için Wells ve arkadaşlarının geliştirdiği indeks kullanılabilir (tablo 11) (90).

Tablo 11. Wells kanama risk skorlaması (90)

Risk	Puan
Yaş >65	1
Gastrointestinal kanama öyküsü	1
Felç öyküsü	1
Aşağıdakilerden biri veya daha fazlasının varlığı: • Hematokrit < %30 • Kreatinin >1.5 mg/dL • Diabetes mellitus • Yakın zaman içinde akut miyokard infarktüsü	1

Düşük risk: 0 Puan

Orta risk: 1-2 puan

Yüksek risk: ≥ 3 puan

Tablo 12. Antikoagülasyon tedavisi kontrendikasyonları (90,91)

Mutlak kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
-Aktif iç organ kanaması -Yeni oluşmuş spontan intrakranial kanama	-Son iki hafta içinde operasyon veya travma -Kanama diyatezi -Kontrol altında olmayan ağır hipertansiyon (sistolik >200, diyastolik >120 mmHg) -Diğer kanama riskleri

Genel Destek Tedavisi

DVT’de bacakta ağrı ve şişme mevcut ise yatak istirahati önerilir. Pulmoner embolizmde yatak istirahatinin gerekliliği konusunda bilimsel bir veri olmamakla birlikte, genel eğilim hastaların 24-48 saat süre ile ayağa kaldırılmamasıdır (43). Ciddi yan ağrısı varlığında nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar narkotiklere tercih edilmelidir. Hipoksemi varsa oksijen tedavisi, ağır solunum yetmezliği olan hastalarda mekanik ventilasyon desteği

verilmelidir. Hipotansif hastalarda kolloidler kullanılabilir. Akut korpulmonale ve kardiyojenik şok varlığında pozitif inotropik etki ve pulmoner vazodilatasyon sağlamak için öncelikle dobutamin tercih edilmelidir.

Antikoagölan Tedavi

PE şüphesi orta ve yüksek olan hastalarda yüksek kanama riski yoksa tanı dışlanana kadar hemen DMAH, UFH veya fondaparinux ile antikoagölan tedavi başlanmalıdır (91). Tanı kesinleştğinde heparin veya fondaparinux tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Böylece yeni trombüs oluşumunu engellenir ve mevcut trombüsün genişlemesini önlenir.

Hızlı antikoagölasyon sadece “İ.V. UFH”, “S.C. DMAH” veya “S.C. fondaparinux” gibi parenteral antikoagölan ajanlarla sağlanır (91).

Standart Fraksiyone Olmamış Heparin

Antitrombin-III’ün aktif kısmına bağlanarak başta trombin olmak üzere faktör IIa, faktör Xa gibi pıhtılaşmayı sağlayan proteazları inaktive eden UFH, elli yıldan uzun bir süredir kullanılmakta (92). Antikoagölan etkisinden bağımsız bir mekanizma ile trombositler ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir.

Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparinin intravenöz olarak bir defada yükleme dozu verildikten sonra sürekli İ.V. infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilir. İntermittant (subkutan 333 IU/kg yükleme dozunu takiben günde iki defa S.C. 250 IU/kg) verildiğinde günlük total doz gereksinimi arttığı gibi kanama komplikasyonu daha fazla görülmektedir Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aPTT ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH’lere göre daha avantajlıdır.

Akut masif emboli olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda UFH ile İ.V. infüzyon tedavisi tercih edilmelidir. Sürekli İ.V. infüzyonun etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması tablo 13’te verilmiştir. %5’lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyon yapılır. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagölan etkisi ve kanama riski, aPTT ile yakından izlenmelidir (93). Toplam günlük doz 35000 uluslararası üniteyi (IU) aştığında kanama riski belirgin olarak artmaktadır. aPTT’nin normal değeri 25-35 saniyedir. İlk 24 saat boyunca veya aPTT istenen düzeye ulaşınca kadar “her altı saatte bir” aPTT değeri ölçülür daha sonra günlük ölçümlere geçilir. İlk 24 saat içinde hedef düzeye ulaşmaz ise nüks riski 15 katına kadar artabilir. Hedeflenen değere ulaşıldığında (genellikle ilk 24 saat içinde) tedaviye warfarin eklenir. Ardışık iki gün INR değeri 2,0-3,0 arasında bulunduğu UFH kesilir.

Tablo 14’te UFH ile antikoagülan tedavi yaklaşımı görülmektedir. Major kanama komplikasyonu % 0-2 arasındadır (2). aPTT’nin aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni ve antiplatelet tedavisi (aspirin, clopidogrel vb) gibi durumlarda kanama riski yüksektir. Heparin hamilelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılır.

Heparinin mutlak kontrendikasyonları:

- Sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalar
- Ağır trombositopeni varlığında
- Dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda
- İntrakraniyal kanama kuşkusunda

Tablo 13. Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması (93)

Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg /saat infüzyon
aPTT* < 35 sn (1.2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat artır
aPTT 35-45 sn (1.2-1.5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat artır
aPTT 46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTT 71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTT >90 sn (>3.0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt

*aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

UFH yan etkileri:

- *Heparin direnci
- *Heparine bağlı trombositopeni
- *Deri döküntüleri
- *Osteoporoz (osteoklastları aktifler, osteoblastları baskılar)
- *Hiperkalemi (Aldosteron salınımını azaltır)
- *Kanamalar (En sık)
- *Hipersensitivite reaksiyonları (ürtiker, rinit, astım, anjionörotik ödem, ateş, titreme, fenalık hissi, taşikardi, takipne, siyanoz ve şok)

Tablo 14. Fraksiyone olmamış heparin (UFH) ile antikoagülan tedavi yaklaşımı

İndikasyon	Yapılması Gerekenler
VTE kuşkusu	Bazal aPTT, INR (veya PT)hemogram alınır
	Heparin için kontraindikasyon varlığı araştırılır
	Tanıyı doğrulayıcı testler istenir
VTE tanısı	Yükleme dozunda (80 IU/kg) heparin verilir
	Heparin infüzyonuna (18 IU/kg/saat) başlanır. Altı saat sonra aPTT değerine bakılır ve hedef aPTT değerine ulaşmak için uygun heparin dozu verilir
	Üç-beşinci günler arasında trombosit sayımı yapılır (3. günden sonra heparin infüzyonu kesilene kadar 2-3 günde bir bakılır. Son üç ay içinde heparin almış olanlarda 24. saatten itibaren trombosit sayımı istenir)
	Hedef aPTT değerine ulaşıldığında oral antikoagülan başlanır (genellikle ilk 24 saat içinde*)
	En az beş gün heparin ve oral antikoagülan birlikte verilir
	INR değeri ardışık iki gün 2-3 bulunduğunda UFH kesilir.
	INR değeri 2-3 arasında tutulacak şekilde oral antikoagülan tedaviye devam edilir.

*Heparin tedavisinin uzatılması önerilen trombüs yükü fazla olgularda ve/veya kanama riski yüksek olgularda 24 saatten daha geç başlanabilir.

Heparinin nadir görülen ancak yaşamı tehdit edebilen diğer bir komplikasyonu ise trombositopeni (heparinle indüklenen trombositopeni – HİT) dir. İki şekli tanımlanmıştır;

- a) **Benign HİT:** Benign trombositopeni heparin tedavisinin ilk 2-5 gününde gelişebilir. Asemptomatik, kısa süreli, hafif ve geçicidir. Heparinin kesilmesini gerektirmez.
- b) **İmmün HİT:** Hastaların %1-5’inde ise tedaviye başladıktan sonraki 5-15 gün içinde gelişen geç trombositopenidir. Paradoksal olarak venöz ve arteriyel trombotik komplikasyonlarla birlikte ortaya çıkan IgG aracılığı ile gelişen ciddi trombositopenidir. Trombositopeni için trombosit sayısının bazal değerinin

yarısından az olması tanıda yardımcıdır. 20.000/mm³'ün altına dahi düşebilir. Heparin kesildikten sonra 10 gün içinde normale döner. HİT, DMAH'ye göre UFH tedavisinde daha sık görülmektedir (7). Tedavi sırasında gūnaşırı trombosit sayımı yapılmalıdır. HİT oluştuğunda UFH ve DMAH kontrendikedir. Ekstremitelerde nekroz riski nedeniyle warfarin tek başına kullanılmamalıdır. Böyle bir durumda rekombinan hirudin-lepirudin, danaparoid sodyum veya argatroban kullanılabilir (7,92).

Heparin Direnci;

aPTT düzeyi subterapötik düzeylerdeyken, plazma heparini hedeflenen düzeydedir. Günlük heparin ihtiyacı artmıştır (>35000 IU/gün). Bu hastalarda heparin dozunun aPTT değerleri ile değıl de plazma heparin düzeyleri (anti-faktör Xa aktivitesi) ile kontrol edilmesi gerekmektedir. Bu durumda, heparin bağlayıcı proteinlere daha az bağlanmalarından dolayı UFH yerine DMAH'ler tercih edilebilir.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Fraksiyone olmamış heparinden kimyasal veya enzimatik yolla elde edilir. FXa ve az miktarda da FII üzerinden etki gösterir. Fraksiyone olmamış heparin ile DMAH'ler arasında hemorajik komplikasyonlar ve mortalite açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (94,95). Mevcut bulgular DMAH'ın en az UFH kadar PE tedavisinde etkili olduğunu desteklemektedir. UFH ile karşılaştırıldığında DMAH'ın avantajları: 1) uzun yarılanma ömrü ve kolay kullanım; 2) erken terapötik antikuagülasyon imkanı; 3) monitörizasyon ihtiyacı yok; 4) major kanama komplikasyonu insidansı az (1). Ancak American Collage of Chest Physicians (ACCP)'nin 2008 uzlaşı raporunda majör kanama açısından da fark olmadığı görüşü benimsenmiştir (2). DMAH hamilelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilirler. Tablo 15'te ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları verilmiştir.

Yeni Ajanlar

Fondaparinuxs bir sentetik pentasakkariddir. Antitrombotik etkisi FXa'ya selektiftir. Antitrombine hızlı ve güçlü bir şekilde bağlanarak FXa'yı inhibe eder. Diğer plazma elemanlarına veya trombositlere bağlanmazlar, yarılanma ömrü yaklaşık 17 saattir ve tamamen böbrekten atılırlar. Kalça, diz ve abdominal cerrahiye giden hastaların profilaksisi ve PE'de varfarine geçiş tedavisi için kullanılabilir (1). Fondaparinuxsa bağlı trombositopeni hiç bildirilmemiştir. Günde tek doz S.C. uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. Tedavi dozu 50 kg altında hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7,5 mg/gün ve 100 kg'ın üstü hastalarda 10 mg/ gün'dür. Tedavisi de en az beş gün

sürdürülmelidir. Heparine bağlı immün trombositopeni öyküsü olan hastalarda yeni ajanlar kullanılabilir. Önemli bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Dezavantajları:

- Aktif kanama ve akut bakteriyel endokarditte kesin kontraindikedir
- Onyediyi yaşın altındaki hastalarda etkinliği bilinmemektedir
- Ağır böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi <30 mL/dk) kullanılmamalıdır
- Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olanlar ile yaşlı hastalarda (>75 yaş) kanama riski artmış olduğundan dikkatli olunmalıdır
- Yararları risklerinden fazla olmadığı sürece hamile kadınlarda kullanılmamalıdır
- Emzirme döneminde önerilmez.

Direk trombin inhibitörleri (bivalirudin, lepirudin, argatroban) bir diğer yeni sınıf antikoagülan ajanlardır. Etki mekanizmaları heparin ve sentetik pentasakkaridlerden farklıdır. Direk olarak trombinin aktif kısmını inhibe ederler ve antitrombin ile reaksiyona girmesi gerekmez. Argatroban argininenden türemiş sentetik bir ajandır. Yaklaşık 45 dakikalık yarılanma ömrü vardır ve karaciğer tarafından atılır. Lepirudin huridine benzeyen rekombinant bir polipeptittir. Yarılanma ömrü 40-60 dakikadır ve böbrekler tarafından atılır. Her iki ajan sürekli infüzyon şeklinde verilir ve aPTT ile takip edilir. Her iki ajan INR'yi (international normalized ratio) etkiler, dolayısı ile oral varfarin tedavisine geçişi zorlaştırırlar. Her iki ilaç HİT tedavisi için kullanılabilirler. (1)

Lepirudin, 400 µg/kg intravenöz yavaş enjeksiyonu takiben, 150 µg/kg/saat infüzyon şeklinde uygulanır. Takip eden dozlar aPTT oranı 1.5-2.5 olacak şekilde ve saatlik doz 16.5 mg'ı geçmeyecek şekilde verilir. Danaparoid sodyum, intravenöz bolus şeklinde enjeksiyonu izleyen iki saat süresince (ağırlığa göre), saatte 400 IU, daha sonraki iki saat süresince ise saatte 300 IU ve izleyen saatlerde de 200 IU/saat infüzyon yapılır. Diğer direkt trombin inhibitörleri melagatran/ximelagatran'dır. Henüz ülkemizde ruhsat almamışlardır.

Tablo 15. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları

Enoksoparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek)
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU'yi geçmeyecek)
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat
Parnaparin*	6400 IU/24 saat

*DVT tedavisinde

Protamin sülfat heparin antidotudur. Protamin sülfat uygulanacak ise heparin infüzyonu kesildikten sonra uygulanması gereken protamin miktarı, her 100 IU UFH için gereken protamin sülfat dozu aşağıda gösterilmiştir.

Heparin kesildikten sonraki;

- 30 dakika içinde uygulanacak ise 1,0-1,5 mg
- 30-60 dakika içinde verilecekse 0,5-0,75 mg
- 60-120 dakika arasında 0,25-0,375 mg uygulanır (37).

Oral Antikoagülanlar

Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenmesi önerilir. Ardışık iki gün INR değeri 2,0-3,0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilir. K vitamini antagonistleri arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç “sodyum warfarin” dir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. Başlangıç dozu 5 mg/gün’dür. Antikoagülan tedaviye tek başına, doğrudan “oral antikoagülan” ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni oral antikoagülanların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan “protein C” ve ”protein S”yi de inhibe etmeleridir. Etkileri geç başlar (yaklaşık 48-72 saat). İlk günden itibaren günlük INR ölçümü ile antikoagülan etkisi izlenir. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır. Tablo 16’da K vitamini antagonisti kullananlarda yüksek INR düzeyi ve/veya kanama komplikasyonunda tedavi yaklaşımı gösterilmiştir.

Oral antikoagülanlar plasentadan kolayca geçtiği için teratojenik etkiye sahip olduğundan gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımı mutlak kontraindikedir. Emziren annelerde oral antikoagülanlar süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar. Protein C eksikliği olan olgularda, 10 mg/gün ve üzeri dozda verildiğinde ciltte nekroz oluşturabilir.

Tablo 16. K vitamini antagonisti kullananlarda yüksek INR düzeyi ve/veya kanama komplikasyonunda tedavi yaklaşımı (2)

Durum	Yaklaşım
INR terapötik aralıktan yüksek ancak <5.0 ve ciddi kanama yok	Dozu azalt veya atla, daha sık kontrol et, INR terapötik aralığa geldiğinde öncekinden daha düşük dozda devam et, Terapötik dozun çok az üstünde ise doz azaltımı gerekmez
9 > INR >5,0 ve ciddi kanama yok	İlk veya ilk iki dozu atla, INR'yi daha sık kontrol et, terapötik aralığa ulaşınca dozu dikkatle ayarla Alternatif olarak hasta ciddi kanama riski taşıyorsa ilk dozu atla ve vitamin K (1,0-2,5mg oral) ver. Eğer daha hızlı düzelme isteniyorsa örneğin acil operasyon yapılacaksa, vitamin K (<5 mg oral) INR'deki düşmenin 24 saatte olacağı düşünülerek verilebilir Eğer INR hala yüksekse yeniden vitamin K (1-2 mg oral) verilebilir
INR > 9,0 ciddi kanama yok	Warfarin tedavisini kes ve INR'nin 24-48 saat içinde düşeceğini düşünerek daha yüksek doz vitamin K ver. Daha sık kontrol et ve gerektikçe yeniden vitamin K ver. INR terapötik aralığa geldiğinde dikkatle ayarlanmış bir dozda devam et.
Herhangi bir INR düzeyi, ciddi kanama ile birlikte	Warfarini kes ve vitamin K (10 mg İ.V. yavaş infüzyon ile) ver Durumun aciliyetine göre taze donmuş plazma (TDP), protrombin kompleks konsantresi (PCC) veya rekombinan faktör VIIa (rVIIa) verilebilir. Vitamin K gerektiğinde 12 saatte bir tekrarlanabilir.
Hayatı tehdit eden kanama	Warfarin tedavisini kes ve vitamin K (10 mg İ.V. yavaş infüzyon ile) desteği ile birlikte TDP, protrombin kompleks konsantresi veya rekombinan faktör VIIa (rVIIa) ver. INR'ye göre gerektikçe tekrarlanabilir.

Uzun Süreli Antikoagülasyon Profilaksi Süresi

Uzun süreli antikoagülan tedavi nüks sıklığını azaltırken, kanama riskini de artırır. Sekonder profilaksi süresi, hastanın klinik özellikleri ve risk faktörlerine göre belirlenmelidir.

İdiyopatik olgularda ilk atak sonrası profilaksi süresi en az üç ay veya daha uzun süreli (altı ay) olmalıdır.

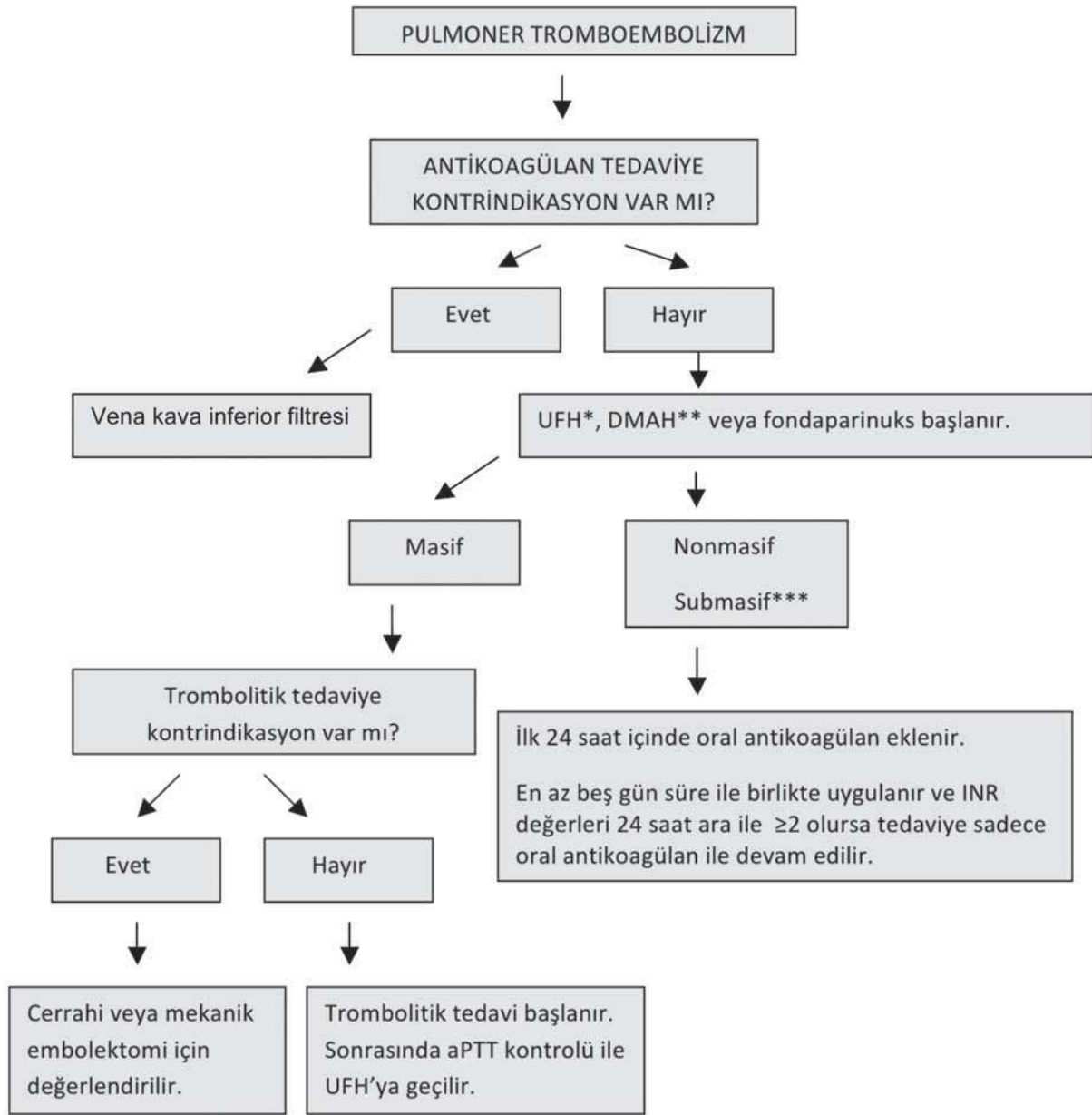
Lupus antikoagülanı varlığı, kanıtlanmış Protein C veya S eksikliği, homozigot faktör V Leiden veya homozigot protrombin G20210A taşıyıcıları, ilk atakları bile olsa sürekli

(yaşam boyu) oral antikoagölan kullanımı için adaydırlar.

İki veya daha fazla tekrarlayan idiyopatik veya trombofilik VTE olgularında en az 12 ay veya sürekli profilaksi önerilir.

Kanser hastalarında VTE riski ve nüks oranları yüksektir. Bu hastalarda ilk atakta bile kür sağlanana kadar uzun süreli antikoagölan kullanılmalıdır. Kanama riski nedeniyle ilk 3-6 ayda oral antikoagölan yerine DMAH kullanılması önerilir. Kanama riski yüksek kanserli hastalarda sekonder profilaksi DMAH'ler ile sürdürülebilir.

Oral antikoagölan tedavi sonrası D-dimer düzeylerinin yüksek seyretmesi ya da kalıntı venöz tromboz varlığı nüks için önemli prediktif faktörlerdir (2).



Şekil 11. PE’de tedavi yaklaşımı (2)

* Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin “UFH”),

** DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

*** Submasif pulmoner embolizmde (ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan PE) kanama riski düşük, seçilmiş olgularda (Ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG’de S1Q3T3 paterni, troponin yüksek ± BNP yüksek) trombolitik tedavi verilebilir.

Trombolitik Tedavi

Masif PE tanısı konan hastalarda kullanılır. Trombolitik ilaçlar plazma protein plazminojenini direk ya da indirek yolla plazmine çevirirler. Plazmin hızla fibrini yıkarak pıhtı lizisi sağlar. Plazmin ayrıca fibrinogen, Faktör V ve Faktör VIII’e bağlanarak sistemik

olarak hipokoagulasyona yol açar. Fibrin ve fibrinojen proteolizisi ile fibrin/fibrin yıkım ürünlerinin plazma düzeyi artar. Trombolitik ilaçlar trombositlerin adhezyon ve agregasyonunda önemli rol oynayan GpIb (Glikoprotein Ib) ve GpIIb/IIIa (Glikoprotein IIb/IIIa) yüzey reseptörlerine bağlanarak trombosit disfonksiyonuna neden olurlar (96).

Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra sırasıyla fraksiyone olmamış heparin (yükleme dozu yapılmadan) ve oral antikoagülana geçilir. Trombolitik tedaviye kontraindikasyon bulunan masif PE'li olgularda hasta cerrahi veya mekanik yöntemlerle embolektomi açısından değerlendirilir. Pulmoner tromboemboli olgularında trombüs aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızlı düzelme sağlar. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmenin benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir (97). Tablo 17'de masif PE'de trombolitik tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları görülmektedir.

Trombolitik tedavi yapılmadan önce gereksiz invazif girişimlerden (özellikle arteriyel) sakınılmalıdır. Trombolitik tedavi kararı verildiğinde antikoagülan tedavi kesilmelidir. Ciddi kanama oluştuğunda bile trombolitik ilacın kesilmesi, kanama kontrolü için genellikle yeterli olur. Masif ve sürekli kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. Bu tedavi yetersiz kaldığında ise taze donmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ajanlar kullanılır (98).

Trombolitik tedavinin semptomların başlangıcından itibaren ilk 14 gün içinde etkili olduğu, bu süre uzadıkça tedavinin etkinliğinin azaldığı kabul edilmektedir.

Tablo 17. Masif PE'de trombolitik tedavi*

İlaç	Elde edilme şekli	Plazma yarılanma süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
SK	C grubu β hemolitik streptokok	18 – 25	250000 IU, 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
UK	İnsan idrarı, insan embriyosu, böbrek hücre kültürü	13 – 20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
rt-PA	Rekombinan DNA teknolojisi	2 – 6	Gerekmiyor	50 mg/saat	2 saat

* Tüm ilaçlar periferik damardan intravenöz yolla verilirler.

SK: Streptokinaz UK: Ürokinaz rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

Endikasyonlar

-Kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun (sistolik TA <90 mmHg veya 15 dakika içinde arteriyel tansiyonun bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) geliştiği masif pulmoner embolizmdir.

-Submasif PTE olgularında trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Son yıllarda mortalite riski yüksek olan seçilmiş submasif olgularda (ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG'de S1Q3T3 paterni, troponin yüksekliği $\pm$ BNP yüksekliği) eğer kanama riski düşük ise trombolitik tedavi başlanması önerilir (2).

Tablo 18. Trombolitik tedavinin kontraindikasyonları (99)

Mutlak	Göreceli
•Aktif kanama varlığı •Hemorajik veya orijini bilinmeyen inme •Son altı ay içindeki iskemik inme •Santral sinir sistemi tümörleri •Son üç hafta içindeki majör travma •Cerrahi girişim veya kafa travması	•Son altı ay içindeki geçici iskemik atak •Gebelik veya postpartum ilk hafta •Komprese edilemeyen girişim yerleri •Travmatik resüsitasyon •Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg) •İlerlemiş karaciğer hastalığı •İnfektif endokardit •Aktif peptik ülser

C. MATERYAL VE METOD

Hastalar:

Bu çalışmada son üç yıl içinde (Ocak 2007-Ekim 2009) Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine veya göğüs hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran veya çeşitli kliniklerde yatan pulmoner emboli şüphesi olan 118 hastada D/F oranının tanısallığını değerlendirdik. Hastaların hepsinde d-dimer düzeyi normal seviyenin üzerindeydi. Ayaktan başvuranların sayısı 58 ve çeşitli kliniklerde yatan hasta sayısı ise 60 idi. Vakaların 48'i (% 40,7) erkek, 70'i (% 59,3) kadın ve ortalama yaş 49.77 ± 19.46 (15-86) yıl idi. PE tanısı CTPA ile konuldu. Pulmoner emboli pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastalara ilk olarak Wells klinik skorlaması yapıldı ve d-dimer, fibrinojen düzeyleri ölçüldü.

D-dimer:

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil laboratuvarında ve Merkez laboratuvarında farklı iki yöntem ile D-dimer ölçümü yapıldığı için biz hastalarımızı farklı iki yönteme göre gruplandırmak zorunda kaldık. Acil laboratuvarında 48 hasta Tinaquant ve merkez laboratuvarında 70 hasta HemosIL test gibi iki çeşit kantitatif turbidimetrik D-dimer ölçüm yöntemi ile değerlendirildi. ROC curve analizine göre cut-off değerleri Tinaquant için >1270 ng/ml ve HemosIL için >832 ng/ml olarak belirlendi.

HemosIL D-dimer ölçümü:

Plazma D-dimer düzeyi, immünturbidimetrik yöntem ile orijinal reaktifi (D-dimer Latex) kullanılarak, koagülometre Instrumentational Laboratory-ACL TOP analizöründe ölçüldü. D-dimer HS Latex reaktifi, çözünebilir fibrin deriveleri içinde bulunan D-dimer için oldukça spesifik olan bir monoklonal antikorun Fab kısmıyla kaplanmış polistiren latex partiküllerinin bir süspansiyonudur. Fab parçalarının kullanılması daha spesifik olarak D-dimer' in saptanmasını sağlar ve romatoid faktör gibi bazı endojen faktörlerin interferansı önlenmiş olur. D-dimer içeren bir plazma D-dimer HS kiti içinde bulunan latex reaktif ve buffer ile karıştırıldığında latex partiküller aglütine olur. Bu aglütinasyonun derecesi D-dimer konsantrasyonuyla orantılıdır ve agregatlar sayesinde azalan ışık geçişinin (405 nm) ölçülmesi ile saptanır (turbidimetrik immünokimyasal ölçüm). HS D-dimer “cut off” değeri >279 ng/ml' dir.

Tinaquant d-dimer ölçümü:

COBAS INTEGRA 800 (Roche Diagnostics) analizörü ile ölçüm yapıldı. Fibrin yıkım ürünlerinin (d-dimer ve X-oligomerleri) kantitatif immünolojik olarak belirlenmesi için kullanılan in vitro bir testtir. Partikül çoğaltılmış immünturbidimetrik bir yöntemdir. Homojen

boyutlu lateks partikülleri d-dimer için oldukça spesifik olan bir monoklonal antikorun (Fab2 fragmanları) kaplanmışır. Zamanla absorbansın değışikliğı örneklerdeki d-dimerin konsantrasyonuna bağılıdır. Çökme türbidimetrik olarak 659 nm’de belirlenir. Biz bu yöntemin ölçüm birimini $\mu\text{g/ml}$ ’den ng/ml ’ye çevirdik ($1000 \times \mu\text{g/ml} = \text{ng/ml}$). Tinaquant D-dimer “cut off” değeri $>500 \text{ ng/ml}$ ’ dir.

Fibrinojen ölçümü:

Plazma fibrinojen düzeyi, ‘Clauss metodu’ ile orijinal reaktifi (Fibrinojen-C) kullanılarak, koagülometre ACL TOP (Instrumentational Labarotory) analizöründe ölçüldü. Bu yöntemde, aşırı miktarda bulunan trombin, plazmadaki fibrinojeni fibrine dönüştürür. Fibrinojen miktarına bağılı olarak değışen koagulasyon zamanı baz alınarak fibrinojen düzeyi tayin edilir.

Kompüterize tomografik pulmoner anjiyografi (CTPA):

CTPA incelemeleri 64 dedektörlü BT (Brilliance BT cihazı, Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio) cihazı ile gerçekleştirildi. Çekim başlamadan önce tüm hastalara ön kol veninden 18-20 G bir kateter aracılığı ile damar yolu açıldı. Pulmoner CTPA incelemesi için 100 mL noniyonik kontrast madde otomatik enjektör yardımı ile 4 mL/sn hızda antekubital venden verildi. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası pulmoner trunkusta kontrast madde yoğunluğu eşik değere ulaştığı andan itibaren 18.5 saniye gecikme ile kesitler alınmaya başlandı.

Klinik olasılık:

Hastalarda klinik olasılık Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması ile hesaplandı. Wells klinik skorlamasının dikotomize (zayıf ve kuvvetli olasılık) ve trikotomize (düşük, orta ve yüksek olasılık) yöntemlerine göre hastalar gruplandırıldı. Wells klinik skorlaması tablo 3’te sunulmuştur.

İstatistiksel analizler:

İstatistiksel analizler SPSS 16.0 PC programında yapıldı. Bağımlı ve bağımsız değışkenlerin karşılaştırılmasında student t testi ve chisquare testleri kullanıldı. Wells klinik skorlamasına göre trikotomize yöntemine göre sınıflandırılan hastaların verilerinin karşılaştırılmasında One way ANOVA post-hoc test kullanıldı. Bağımlı değışkenlerin cut-off değerlerinin belirlenmesinde Receiver Operating Characteristic curve (ROC curve) analizinden yararlanıldı. Veriler medyan $\pm$ SD olarak gösterildi. Sonuçlar %95 güven aralığında ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

D. BULGULAR

Çalışmada Ocak 2007-Ekim 2009 tarihleri arasında PE öntanısıyla Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine veya göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ve çeşitli kliniklerde yatan D-dimeri normal düzeylerden yüksek hastalar değerlendirildi. CTPA ile 118 hastanın 77'si PE pozitif ve 41'i PE negatif olarak tespit edildi.

PE negatif olan 41 hastanın 3 aylık takiplerinde yalnızca 1 hastada PE saptandı.

Bizim çalışmamızda PE(+) olan 77 hastanın 36'sı yatan hasta, 41'i Acil servisten ve göğüs hastalıkları polikliniğinden, PE(-) olan 41 hastanın 24'ü yatan hasta, 17'si Acil servisten ve göğüs hastalıkları polikliniğinden başvurmuşdu. Kliniklerde yatan hastaların çoğunluğu dahili servislerde yatmaktaydı. PE (+) hastalar en sık göğüs hastalıkları servisinde (n=12), PE(-) hastalar ise en sık genel cerrahi servisinde yatmakta idi (Tablo 19).

Tablo 19. Çalışmaya alınmış yatan hastaların PE(+), PE(-) olmalarına ve yattıkları kliniklere göre dağılımları

	PE(+)	PE(-)	Toplam
Göğüs hastalıkları	12	4	16
Kardiyoloji servisi	7	3	10
İç hastalıkları*	7	7	14
Nöroloji servisi	0	1	1
Enfeksiyon hastalıkları	3	1	4
Genel cerrahi servisi	3	5	8
Ortopedi servisi	2	1	3
Obstetrik servisi	2	2	4
Toplam	36	24	60

*iç hastalıkları servisinde yatan hastaların alt birimlerinin ayrıntılı hasta dağılımları sırası ile [n= PE(+)/PE(-)]; Hematoloji servisi (n=3/1), Nefroloji servisi (n=1/1), Gastroloji servisi (n=2/1), Endokrin hastalıkları (n=0/3) ve Onkoloji servisinde (n=1/1) şeklinde idi.

PE (+) olan hasta grubunda PE (-) olan hasta grubuna göre, göğüs ağrısı (p=0,008), çarpıntı (p=0,029), bacak semptomları (p=0,003) olan hasta sayısı ve yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. PE (+) olan hasta grubunda PE (-) olan grubuna göre, ani nefes darlığı, öksürük, bayılma, hemoptizi semptomları olan hastaların sayısı ve yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 20).

Tablo 20. PE(+) ve PE(-) hasta gruplarında semptomların karşılaştırılması

Semptomlar n(%)	PE (+)	PE (-)	P
n	77	41	
Ani nefes darlığı	72(93)	40(97)	0,340
Göğüs Ağrısı	53(68)	18(43)	0,008
Öksürük	22(12)	16(39)	0,247
Bayılma	10(12)	1(2)	0,061
Çarpıntı	28(36)	7(17)	0,029
Hemoptizi	17(22)	4(9)	0,096
Bacak semptomları	39(50)	3(7)	0,003

PE (+) olan hasta grubunda PE (-) olan hasta grubuna göre, risk faktörlerinin sayı ve yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 21).

Tablo 21. PE(+) ve PE(-) hasta gruplarında risk faktörlerinin karşılaştırılması

Risk faktörü n(%)	PE (+)	PE (-)	p
n	77	41	
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi	45(58)	19(46)	0,209
Kanser	6(7)	5(12)	0,433
Travma	5(6)	2(4)	0,724
Daha önce DVT veya PE öyküsü	6(7)	0(0)	0,067

HemosIL ve Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemine göre gruplandırılmış hastalarda PE(+) olan grupta, PE(-) olan gruba göre d-dimer ve D/F oranının medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$), fibrinojen düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırası ile $p=0,003$ ve $p<0,001$) (Tablo 22,23).

Tablo 22. PE (+) ve PE (-) hasta guruplarında HemosIL yöntemine göre d-dimer, fibrinojen ve d-dimer/fibrinojen (D/F) oranının medyan değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	PE (+) n=46	PE (-) n=24	p
D-dimer (ng/ml)	1917,65 ± 1082,96	506,25±156,09	< 0,001
Fibrinojen (mg/dl)	286,02±64,96	344,75±96,11	0,003
D/F	7,26±5,26	1,49±0,38	< 0,001

Tablo 23. PE (+) ve PE (-) hasta guruplarında Tinaquant yöntemine göre d-dimer, fibrinojen ve d-dimer/fibrinojen (D/F) oranının medyan değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	PE (+) n=31	PE (-) n=17	P
D-dimer (ng/ml)	4517,09 ± 3172,34	868,23±271,73	< 0,001
Fibrinojen (mg/dl)	263,64±77,55	382,29±87,21	< 0,001
D/F	17,94±14,07	2,37±0,98	< 0,001

HemosIL yöntemi ile d-dimer, fibrinojen ve D/F oranının cut-off değerlerini belirlemek için ROC Curve analizi yapıldı. Cut-off değerleri sırasıyla, >832 ng/ml, ≤ 335 mg/dl, >2,25 bulundu. Bu cut-off değerlerine göre d-dimer ve D/F oranının sensitivite, spesifisite, NPD ve PPD değerleri fibrinojene göre daha yüksek bulundu. D/F oranı, d-dimer ile karşılaştırıldığında sensitivite ve NPD'si daha yüksek, spesifisite ve PPD'si eşit olarak bulundu (Tablo 24).

Tablo 24. HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine göre değerlendirilen hastaların ROC testine göre istatistiksel analizi

Parametre	D-dimer	Fibrinojen	D/F
Cut-off	>832 ng/ml	≤ 335 mg/dl	>2,25
Sensitivite (%95 CI)	%95,6(85,2-99,5)	%75,9 (58,9-85,7)	%97,8 (88,5-99,9)
Spesifite (%95 CI)	% 100,0 (85,8-100,0)	% 66,6 (44,7-84,4)	% 100,0(85,8-100,0)
PPD (%95 CI)	% 100,0 (92,0-100,0)	% 81 (65,9-91,4)	% 100,0(92,1-100,0)
NPD (%95 CI)	% 92,3 (74,9-99,1)	% 57,1 (37,2-75,5)	% 96,0 (79,6-99,9)

Tinaquant yöntemi ile d-dimer, fibrinojen ve D/F oranının cut-off değerlerini belirlemek için ROC Curve analizi yapıldı. Cut-off değerleri sırasıyla, >1270 ng/ml, ≤ 352 mg/dl, >4,74 bulundu. Bu cut-off değerlerine göre d-dimer ve D/F oranının spesifisite ve PPD değerleri fibrinojene göre daha yüksek bulundu. D/F oran, d- dimer ile karşılaştırıldığında sensitivitesi daha düşük, spesifisite, PPD ve NPD'si daha yüksek bulundu (Tablo 25).

Tablo 25. Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemine göre değerlendirilen hastaların ROC testine göre istatistiksel analizi

Parametre	D-dimer	Fibrinojen	D/F
Cut-off	>1270 ng/ml	≤352 mg/dl	>4,74
Sensitivite (%95 CI)	% 96,77 (83,3-99,9)	% 96,77 (83,3-99,9)	% 90,32 (74,2-98,0)
Spesifite (%95 CI)	% 94,12 (71,3-99,9)	% 64,71(38,3-85,8)	% 100,0(80,5-100,0)
PPD (%95 CI)	% 96,6 (82,2-99,9)	% 83,3 (67,2-93,6)	% 100,0(87,7-100,0)
NPD (%95 CI)	%84,2 (60,4-96,6)	% 91,7 (61,5-99,8)	% 85,0 (62,1-96,8)

Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemine göre masif, submasif ve non-masif PE(+) hasta gruplarında d-dimer, fibrinojen düzeyi ve D/F oranının medyan değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 26).

Tablo 26. Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemine göre masif, submasif ve non-masif PE(+) hastalarda d-dimer, fibrinojen ve D/F'nin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Parametre	D-dimer (ng/ml)	Fibrinojen (mg/dl)	D/F
Masif (M) n=6	4995,00±4154,21	306,83±49,55	17,50±14,78
Submasif (S) n=15	5146,66±3338,79	238,53±87,60	22,26±16,21
Non-masif (N) n=10	3286,00±2030,00	275,40±65,54	11,71±7,48
p (M-S)	1	0,212	1
p (M-N)	0,911	1	1
P (S-N)	0,481	0,720	0,210

HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine göre masif, submasif ve non-masif PE(+) hasta grupları karşılaştırıldığında masif grupta non-masif gruba göre d-dimer düzeyi ve D/F oranının medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Fibrinojen medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 27).

Tablo 27. HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine göre masif, submasif ve non-masif PE(+) hastalarda d-dimer, fibrinojen ve D/F'nin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Parametre	D-dimer (ng/ml)	Fibrinojen (mg/dl)	D/F
Masif (M) n=8	2639,75±1584,61	272,37±73,24	11,02±8,06
Submasif (S) n=15	2210,93±1266,65	283,00±72,84	8,43±6,06
Non-masif (N) n=23	1475,21±355,11	292,73±58,54	5,18±1,39
p (M-S)	0,995	1,00	0,691
p (M-N)	0,02	1,00	0,016
P (S-N)	0,095	1,00	0,15

Wells klinik skorlaması trikotomize yöntemi ile PE(+) hastalar düşük, orta ve yüksek klinik olasılık şeklinde gruplandırıldı. Düşük-orta, düşük-yüksek ve orta-yüksek olasılıklar arasında her iki d-dimer ölçüm yöntemine göre d-dimer, fibrinojen ve D/F oranının medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 28, 29).

Tablo 28. Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemine göre PE(+) hastalarda klinik olasılığın d-dimer, fibrinojen ve D/F'nin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Parametre	D-dimer (ng/ml)	Fibrinojen (mg/dl)	D/F
Düşük (D) n=2	6151,82 ± 5650,00	307,00±41,01	17,74 ± 11,24
Orta (O) n=20	4288,00±2914,09	260,10±78,08	17,21 ± 14,37
Yüksek (Y) n=9	4774,44±3509,06	261,88±85,77	19,72 ± 14,43
p (D-O)	1	1	1
p (D-Y)	1	1	1
P (O-Y)	1	1	1

Tablo 29. HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine göre PE(+) hastalarda klinik olasılığın d-dimer, fibrinojen ve D/F'nin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Parametre	D-dimer (ng/ml)	Fibrinojen (mg/dl)	D/F
Düşük (D) n=3	1556,66 ± 212,67	288,66±89,05	5,64 ± 1,22
Orta (O) n=24	2009,12±1229,49	290,16±70,99	7,48 ± 5,30
Yüksek (Y) n=19	1859,10±979,27	280,36±56,30	7,23 ± 5,71
p (D-O)	1	1	1
p (D-Y)	1	1	1
P (O-Y)	1	1	1

Wells klinik skorlamasına göre düşük-orta, düşük-yüksek ve orta-yüksek olasılıklar arasında Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemine göre d-dimer, fibrinojen ve D/F oranının medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 30).

Tablo 30. Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemine göre PE(-) hastalarda klinik olasılığın d-dimer, fibrinojen ve D/F'nin medyan değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Parametre	D-dimer (ng/ml)	Fibrinojen (mg/dl)	D/F
Düşük (D) n=4	847,50 ± 241,71	380,75±47,80	2,18 ± 0,40
Orta (O) n=11	834,54±284,72	382,18±96,31	2,29 ± 1,00
Yüksek (Y) n=2	1095,00±247,48	386,00±148,49	19,72 ±14,43
p (D-O)	1	1	1
p (D-Y)	0,953	1	0,795
P (O-Y)	0,718	1	0,790

Wells klinik skorlamasına göre düşük-orta ve düşük-yüksek olasılıklar arasında HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine göre d-dimer, fibrinojen ve D/F oranının medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Orta-yüksek klinik olasılıklar karşılaştırıldığında fibrinojen (p=0,020) ve d-dimer (p=0,036) medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo 31).

Tablo 31. HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine göre PE(-) hastalarda klinik olasılığın d-dimer, fibrinojen ve D/F'nin medyan değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Parametre	D-dimer (ng/ml)	Fibrinojen (mg/dl)	D/F
Düşük (D) n=9	521,22 ± 111,93	324,22±51,68	1,62 ± 0,33
Orta (O) n=13	458,32±157,08	339,30±106,48	1,37 ± 0,35
Yüksek (Y) n=2	750,00±115,96	472,50±135,05	1,68 ±0,72
p (D-O)	0,934	1,00	0,432
p (D-Y)	0,145	0,152	1,00
P (O-Y)	0,036	0,020	0,868

Wells klinik skorlaması dikotomize yöntemi ile PE (+) ve PE (-) hastalar zayıf ve kuvvetli olasılık şeklinde gruplandırıldı. Bu gruplar arasında her iki d-dimer ölçüm yöntemine göre d-dimer, fibrinojen ve D/F oranının medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 32, 33, 34 ve 35).

Tablo 32. HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine göre klinik olasılığı zayıf ve kuvvetli olan PE(+) hastalarda d-dimer, fibrinojen ve D/F'nin medyan değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Parametre	Zayıf n=10	Kuvvetli n=36	P
D-dimer (ng/ml)	2366,5±1668,63	1792,97±847,58	0,141
Fibrinojen (mg/dl)	267,80±78,48	291,08±60,99	0,321
D/F	9,18±6,79	6,72±4,72	0,402

Tablo 33. Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemine göre klinik olasılığı zayıf ve kuvvetli olan PE(+) hastalarda d-dimer, fibrinojen ve D/F'nin medyan değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Parametre	Zayıf n=13	Kuvvetli n=18	P
D-dimer (ng/ml)	3857,69±2994,06	4993,33±3295,32	0,334
Fibrinojen (mg/dl)	269,00±77,54	259,77±79,56	0,75
D/F	13,54±9,44	21,12±16,16	0,142

Tablo 34. HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine göre klinik olasılığı zayıf ve kuvvetli olan PE(-) hastalarda d-dimer, fibrinojen ve D/F'nin medyan değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Parametre	Zayıf n=14	Kuvvetli n=10	P
D-dimer (ng/ml)	482,92±131,59	538,90±187,68	0,398
Fibrinojen (mg/dl)	324,92±88,13	372,50±104,51	0,240
D/F	1,51±0,35	1,46±0,43	0,723

Tablo 35. Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemine göre klinik olasılığı zayıf ve kuvvetli olan PE(-) hastalarda d-dimer, fibrinojen ve D/F'nin medyan değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Parametre	Zayıf n=9	Kuvvetli n=8	P
D-dimer (ng/ml)	817,77±261,57	925,00±289,18	0,435
Fibrinojen (mg/dl)	357,77±69,42	409,87±101,18	0,230
D/F	2,34±0,90	2,40±1,12	0,896

Ayaktan başvuran 58 hastanın 41'inde, yatan 60 hastanın 36'sında emboli pozitif olarak tespit edildi. HemosIL ve Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemlerine göre PE(+) hastalarda ayaktan gelen ve yatan hastalar arasında d-dimer, fibrinojen düzeyleri ve D/F oranlarının medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 36, 37).

Tablo 36. HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine göre değerlendirilen PE(+) ayakta gelen ve yatan hastaların karşılaştırılması

Parametre	Ayaktan n=24	Yatan n=22	P
D-dimer (ng/ml)	2029,75±1159,12	1795,36±1005,12	0,471
Fibrinojen (mg/dl)	277,95±61,93	294,81±68,46	0,385
D/F	8,17±6,47	6,26±3,38	0,223

Tablo 37. Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemine göre değerlendirilen PE(+) ayakta gelen ve yatan hastaların karşılaştırılması

Parametre	Ayaktan n=17	Yatan n=14	P
D-dimer (ng/ml)	4920,58±3335,39	4027,14±3010,07	0,445
Fibrinojen (mg/dl)	281,23±58,05	242,28±93,98	0,168
D/F	18,16±13,31	17,66±15,46	0,923

Her iki ölçüm yöntemine göre belirlenen cut-off değerlerine göre PE(+) hastalarda Wells dikotomize klinik olasılık ile d-dimer ve D/F oranının kombinasyonunun yüzdelik oranlara göre tanıya katkısı değerlendirildi. Cut-off değerlerine göre D/F oranının (%96) d-dimere göre (%93) yüzdeliği daha yüksek tespit edildi. Kuvvetli olasılık ile kombine edildiğinde ise d-dimer+kuvvetli olasılığı olan hastaların yüzdeliği (%67), D/F+kuvvetli olasılığı olan hastaların yüzdeliğinden (%66) daha yüksek tespit edildi (Tablo 38).

Tablo 38. PE (+) hastalarda Tinaquant ve HemosIL hasta gruplarında cut-off değerlerine göre d-dimer ve D/F oranının kuvvetli klinik olasılık ile karşılaştırılması

PE (+)	Cut-off'un üstünde n(%)	Cut-off'un altında n(%)	Toplam
d-dimer	72 (93.5)	5 (6.5)	77
d-dimer+kuvvetli olasılık	52 (67.5)	25 (32.5)	77
D/F	74 (96.1)	3 (3.9)	77
D/F+kuvvetli olasılık	51 (66.2)	26 (33.8)	77

Her iki ölçüm yönteminin belirlenen cut-off değerlerine göre PE(-) hastalarda Wells dikotomize zayıf klinik olasılık ile d-dimer ve D/F oranı kombine edildi ve tanıyı dışlama yüzdeleri değerlendirildi. Cut-off değerlerine göre D/F oranının (%95,1) d-dimere göre (%92,7) yüzdeliği daha yüksek tespit edildi. Zayıf olasılık ile kombine edildiğinde ise d-dimer+zayıf olasılığı olan hastaların yüzdeliği (%56,1), D/F+zayıf olasılığı olan hastaların yüzdeliğinden (%58,5) daha düşük tespit edildi (Tablo 39).

Tablo 39. PE (-) hastalarda Tinaquant ve HemosIL hasta gruplarında cut-off değerlerine göre d-dimer ve D/F oranının zayıf klinik olasılık ile karşılaştırılması

PE (-)	Cut-off'un üstünde n(%)	Cut-off'un altında n(%)	Toplam (%)
d-dimer	3 (7,3)	38 (92,7)	41 (100)
d-dimer+zayıf olasılık	18 (43,9)	23 (56,1)	41 (100)
D/F	2 (4,9)	39 (95,1)	41 (100)
D/F+zayıf olasılık	17 (41,5)	24 (58,5)	41 (100)

E. TARTIŞMA

PE mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenabilir bir hastalıktır (2). PE'nin klinik tablosu embolinin pıhtı yüküne, sayısına, lokalizasyon, hastanın yaşı ve kardiyopulmoner hastalık varlığına göre değişiklik gösterir (3). PE, tüm hastane ölümlerinin %5-15'ini oluşturmakta ve erken tedavi ile mortalite %30'lardan %8'e kadar düşmektedir (3,4). PE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamamaktadır (5).

Amerika'da her yıl 10 milyon kişi nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayetleri ile acil servise baş vurmaktadır (100). Bu hastaların çoğunda PE ve derin ven trombozunu içeren VTE'nin dışlanması değerlendirilmesi gerekmektedir. Semptom ve klinik bulguların sadece bu hastalığa özgü olmaması nedeniyle tanıda güçlükler yaşanmaktadır. Bunun için en uygun tanı ve tedavi yaklaşımları ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır (5,73). PE şüphesi için tanısal stratejide ilk basamak klinik olasılığın belirlenmesidir. D-dimer testi düşük ve orta klinik olasılığı olan hastalarda, görüntüleme yöntemleri ise yüksek klinik olasılığı olan hastalar veya d-dimer testi pozitif çıkan hastalarda kullanılmaktadır (8,101).

Plazmadaki FYÜ düzeyi devam eden tromboz için duyarlı bir belirteçtir. Son on yılda FYÜ alt tipleri spesifik monoklonal ELISA yöntemi veya lateks ile zenginleştirilmiş turbidimetrik immünassay yöntemi ile ayırtedilebilmektedir. En iyi bilinen ve kullanılanı, endojen fibrinolitik sistemin fibrini yıkması ile oluşan ve çapraz bağlı spesifik fibrin yıkım ürünü olan d-dimer'dir (102). Plazma d-dimer seviyeleri artmış koagülasyon aktivitesinin yanında indirekt olarak aktif fibrinolitik aktiviteyi gösteren en iyi biyokimyasal parametredir. D-dimer seviyeleri fibrinin olduğu ve plazmin tarafından yıkıldığı her durumda artar. Venöz tromboembolide d-dimer seviyelerinin kontrollere göre yaklaşık 8 kat arttığı gösterilmiştir (103). Cut-off değerinin altındaki düzeylerde olası DVT ve/veya PE tanısını dışlamak için faydalı bir test olarak bilinmektedir. Ancak özgüllüğünün düşük olması nedeniyle pulmoner emboli ve DVT tanısında yüksek d-dimer düzeyleri tek başına tanı konulmasını engellemektedir (104).

Hiperkoagülabilitede, koagülasyon sisteminde merkezi protein olarak görev yapan plazma fibrinojeninin rolü klinik ve deneysel olarak kanıtlanmıştır (105). Fibrinojen plazmadaki esas koagülasyon proteindir. Kan viskozitesinin önemli bir parçasıdır. Platelet agregasyonunda kofaktör olarak rol oynamaktadır, plazminojen bağlanmasıyla etkileşir ve trombinle beraber pıhtı oluşumunun son basamağını yönlendirir.

Bu çalışma PE'de koagülasyon yolunun aktivasyonu esnasında tüketime bağlı fibrinojenin azaldığını göstermektedir. Böylece fibrinojen PE olanlarda PE olmayanlara göre

daha düşük seyretmektedir. Ayrıca ciddi sağ ventrikül hasarlarında artmış sağ ventrikül basıncı karaciğerde konjesyona neden olarak fibrinojen üretimini zayıflatabilir (106).

PE tanısında kullanılan yöntemin öncelikle güvenilir bir şekilde PE'yi ekarte etmesi gerekmektedir, aksi takdirde tedavisiz bırakılan PE yüksek mortalite riski taşır yani PE'de kullanılan tanı yönteminin yalancı negatiflik oranının düşük olması gerekmektedir(107).

PE tanısında altın standart olan anjiyografi ve kontrast venografi yüksek maliyeti, yüksek komplikasyon oranları nedeniyle klinisyenler tarafından acil servislerde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu sebeple VTE için invaziv olmayan tanı metodu arayışları devam etmektedir (108).

Bizim çalışmamızın ana hedefi PE şüpheli hastalarda hızlı, noninvaziv, ucuz ve kolay elde edilebilir laboratuvar tetkikleri olan d-dimer, fibrinojen düzeyi ve D/F oranının tanıya katkısı, kullanılabilirliğinin araştırılması ve D/F oranının PE 'de yalnız d-dimer ölçümünden daha tanısallık olabileceğini değerlendirmektir.

Cerrahi servisinde yatan hastaların %40'ında, dahili servislerde yatan hastaların %20'sinde VTE gelişmektedir (109). Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini artırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklardaki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir. Hastanedeki ölümlerin %10'unun sebebi PE'dir (109). Bizim çalışmamıza pulmoner emboli şüphesi olan 60 yatan hastanın 36'sında PE(+) ve 24'ünde PE(-) olarak tespit edildi. Bunlar sıklıkla dahili servislerde yatan hastalardı (%75). Yatan PE (+) hastalar sıklık sırasına göre göğüs hastalıkları (n=12), kardiyoloji (n=7), iç hastalıkları (n=7), enfeksiyon hastalıkları (n=3), genel cerrahi servisi (n=3), ortopedi servisi (n=2) ve obstetrik servisinde (n=2) yatmakta olan hastalar idi. PE(-) hastalar ise en sık genel cerrahi servisinde (n=5) yatmakta idi.

Bilgilerimize göre şimdiye kadar PE şüpheli hastalarda d-dimer, fibrinojen ve bunların oranlarını araştırmış olan iki çalışma mevcut. Bunlardan birincisi Kucher ve arkadaşlarının yaptığı 191 PE şüpheli hasta serisinden oluşan ve d-dimer, fibrinojen düzeyi ve D/F oranını araştırdığı bir çalışma idi (106). İkincisi ise Parazzini ve arkadaşları tarafından yapılmış ve ERS 2008'de abstract şeklinde yayınlanmış d-dimer, fibrinojen düzeyi ve fibrinojen/d-dimer (F/D) oranının araştırıldığı bir çalışma idi (110).

Kucher ve arkadaşlarının yaptığı 191 PE şüpheli hasta serisinden ELİSA metodu ile çalışılmış d-dimer'i $>500 \mu\text{g/L}$ olan 151 hastanın, PE pozitif ve negatifliğine göre d-dimer, fibrinojen, D/F oranları karşılaştırıldığında farklı olduğu görülmüştür [d-dimer için medyan değerler sırası ile (ve aralıklar): 3793 (780-42195) vs. 992 (621-6957) $\mu\text{g/L}^{-1}$, fibrinojen: 3.8 (0,4-6,2) vs. 4,7 (2,2-8,4) g/L^{-1} , ve D/F oranı: 1,22 (0,15-85,45) $\times 10^{-3}$ vs. 0,25 (0,09-

$1,03 \times 10^{-3}$; $p < 0,0001$]. Bu çalışmada d-dimer düzeyi ve D/F oranı iki çeşit cut-off düzeyine göre değerlendirilmiştir. En duyarlı cut-off değerine göre d-dimer ($780 \mu\text{gL}^{-1}$), D/F oranı ($0,15 \times 10^{-3}$) karşılaştırıldığında spesifite sırası ile %52,9 ve %54,2, PPD %60,8 ve %59,9, sensitivite ve NPD ise her iki parametre için %100 şeklinde eşit bulunmuş. En spesifik cut-off değerine göre d-dimer ($7000 \mu\text{gL}^{-1}$), D/F oranı ($1,04 \times 10^{-3}$) karşılaştırıldığında sensitivite sırası ile %29,4 ve %57,6, NPD %63,5 ve %73,6, spesifite ve PPD ise her iki parametre için %100 şeklinde eşit bulunmuş. Eğri altındaki alan her iki test için farklılık göstermemiş (D/Foranı: 0,93, %95 CI (güvenlik aralığı) 0,90-0,97, d-dimer: 0,92, %95 CI 0,88-0,96). Bu sonuçlara göre PE(+) hastalar, PE(-)'ler ile karşılaştırıldığında daha yüksek d-dimer ve D/F oranı ve daha düşük fibrinojen değerine sahiptirler (106).

Bizim çalışmamızda iki çeşit kantitatif turbidimetrik d-dimer ölçüm yöntemi olan HemosIL ve Tinaquant metodları ile d-dimer ölçümü yapıldı. Bu nedenle iki farklı hasta grubu oluşturuldu. HemosIL grubunda 70 hasta, Tinaquant 48 hasta olmak üzere d-dimeri yüksek olan toplam 118 hasta değerlendirildi.

HemosIL grubunda d-dimer değeri $>279 \text{ ng/ml}$ olan hastalar çalışmaya alındı. PE(+) hastalar ($n=46$), PE(-)'ler ($n=24$) ile karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında medyan değerler ve standart derivasyonları farklı ve istatistiksel olarak anlamlı oldukları tespit edilmiştir. PE(+) ve PE(-) hastalar için medyan değerler karşılaştırıldığında sırası ile d-dimer için: $1917,65 \pm 1082,96$ ve $506,25 \pm 156,09 \text{ ng/ml}$, $p < 0,001$, fibrinojen için: $286,02 \pm 64,96$ ve $344,75 \pm 96,11 \text{ mg/dl}$, $p=0,003$, D/F oranı için: $7,26 \pm 5,26$ ve $1,49 \pm 0,38$ $p < 0,001$ idi. Cut-off değerlerine göre d-dimer ($>832 \text{ ng/ml}$), fibrinojen ($\leq 335 \text{ mg/dl}$) ve D/F oranı ($>2,25$) %95 CI'ye göre sırası ile sensitivite: %95,6, %75,9 ve %97,8, spesifite: % 100,0, % 66,6 ve % 100,0, PPD: % 100,0, % 81 ve % 100,0, NPD: % 92,3, % 57,1 ve % 96,0 olarak tespit edildi. En iyi cut-off değerlerine göre D/F oranının sensitivite ve NPD yüzdeleri d-dimere göre daha yüksek, spesifite, PPD yüzdeleri ise eşit olarak saptanmıştır. Bu durum pulmoner emboli hastalarında yüksek d-dimer, D/F oranı ve düşük fibrinojen hipotezini desteklemektedir.

Tinaquant grubunda d-dimer değeri $>500 \text{ ng/ml}$ olan hastalar çalışmaya alındı. PE(+) hastalar ($n=31$), PE(-)'ler ($n=17$) ile karşılaştırıldığında medyan değerler ve standart derivasyonları farklı ve istatistiksel olarak anlamlı oldukları tespit edilmiştir. PE(+) ve PE(-) hastalar için medyan değerler karşılaştırıldığında sırası ile d-dimer için: $4517,09 \pm 3172,34$ ve $868,23 \pm 271,73 \text{ ng/ml}$, $p < 0,001$, fibrinojen için: $263,64 \pm 77,55$ ve $382,29 \pm 87,21 \text{ mg/dl}$, $p < 0,001$, D/F oranı için: $17,94 \pm 14,07$ ve $2,37 \pm 0,98$ $p < 0,001$. Cut-off değerlerine göre d-dimer ($>1270 \text{ ng/ml}$), fibrinojen ($\leq 352 \text{ mg/dl}$) ve D/F oranı ($>4,74$) %95 CI'ye göre sırası ile sensitivite: %96,77, %96,77 ve %90,32, spesifite: % 94,12, % 64,71 ve % 100,0, PPD: %

96,6, % 83,3 ve % 100,0, NPD: % 84,2, % 91,7 ve % 85,0 olarak tespit edildi. Bu hasta grubunda en iyi cut-off değerlerine göre D/F oranı, d-dimer ile karşılaştırıldığında sensitivitesi daha düşük, spesifite, PPD ve NPD yüzdelikleri daha yüksek bulunmuştur. D/F oranının spesifitesi daha yüksek olarak saptanmıştır.

Parazzini ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada tomografik değerlendirmeye göre 102 hastanın 54'ünde PE pozitif ve 48'inde negatif idi. Fibrinojen, d-dimer ve F/D oranı PE pozitif hastalar ile PE negatif hastalar karşılaştırıldığında farklı idi [medyan (ve aralıklar): fibrinojen 430 (84 – 679) vs 528 (203–1314) mg/dl, $P < 0.02$; D-dimer 3128(581–40639) vs 1332 (359–6826)ng/ml, $P < 0.0001$; F/D ratio 0.1314(0.0021–0.5886)vs 0.7469 (0.0426–2.2513), $P < 0.0001$]. Bu bulgular Receiver operating characteristics (ROC) ile istatistiksel olarak analiz edilmesi sonucunda F/D oranı $\leq 0,347$ olduğunda PE için yüksek sensitivite (%98) ve spesifite (%96) ile prediktiftir, oysa d-dimer tek başına düşük spesifite (%31) ve yüksek sensitivite (%100) ile prediktiftir (110). Bu çalışmada bizim yapmış olduğumuz çalışma ile farklı olarak D/F oranı yerine F/D oranı değerlendirilmiştir. Neticede bizim yapmış olduğumuz çalışma ile Parazzini ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma karşılaştırıldığında benzer sonuçlar tespit edilmiştir.

Palla ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada PE'li hastaların fibrinojen değerlerini PE dışlanan hastaların fibrinojen değerleri ile karşılaştırdıklarında farklılık bulmamışlardır (4,98±3,69 ve 5,20±2,68 gL; $p=0,29$). Bunu yapmış oldukları çalışmanın küçük hasta sayısına ($n=84$) ve tanısal yöntemlerin sınırlı olmasına bağlamışlardır (111). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise PE (+) hastalarda fibrinojen düzeyini istatistiksel olarak anlamlı decede düşük saptadık ($p=0,003$ ve $p<0,001$).

Olgularımızın başvuru semptomlarını değerlendirdiğimizde pulmoner embolisi olan hastalarda ani nefes darlığı (%93), göğüs ağrısı (%68), bacak semptomları (%50) ve çarpıntı en sık gözlenen semptomlardı. Daha az sıklıkla hemoptizi (%22), öksürük (%12) ve bayılma (%12) gibi semptomlar gözlemlendi. PE (+) olan hasta grubunda PE (-) olan hasta grubuna göre, göğüs ağrısı, çarpıntı, bacak semptomları olan hasta sayısı ve yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). PE (+) olan hasta grubunda PE (-) olan grubuna göre, ani nefes darlığı, öksürük, bayılma, hemoptizi semptomları olan hastaların sayısı ve yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) çalışmasında PE olgularının %82'sinde nefes darlığı, %49'unda göğüs ağrısı, %20'sinde öksürük, %14'ünde bayılma, %7'sinde hemoptizi saptanmıştır (112). Miniati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PE'li

hastalarda nefes darlığı %78, göğüs ağrısı %44 ve bayılma %26 oranında görülmüş olup en sık görülen ayırt edici klinik belirtiler olarak bulunmuştur (113).

Miniati ve arkadaşlarının çalışmasında; PE hastalarında risk faktörleri değerlendirilmiş ve immobilizasyon, tromboflebit öyküsü, malignite ve alt ekstremitte kırıkları anlamlı bulunmuştur (113). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda değişik oranlarda risk faktörleri saptanmıştır. Kırıl ve arkadaşları (114) takip ettikleri 27 olgunun %37'sinde ileri yaş, %18'inde cerrahi girişim, ve yine %18,5'inde kalp hastalığı saptamışlardır. Çakmak (115) ve Kadakal (116) yayınladıkları PE serilerinde ise risk faktörü olarak, en sık geçirilmiş DVT, alt ekstremitte fraktürü ve cerrahi girişimi saptamışlardır. Atıkcın ve arkadaşları (117) takip ettikleri 42 hastada en sık olarak DVT öyküsü ve abdominal cerrahiyi saptarken, olguların %38'inde ise risk faktörü bulamamışlardı. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise PE hastalarında sıklık sırasına göre son 4 hafta içinde cerrahi ve immobilizasyon (%58), daha önce geçirilmiş DVT ve PE öyküsü (%7), kanser (%7) ve travma (%6) olarak saptandı.

Pulmoner oklüzyon arttıkça d-dimer seviyesi artar ve fibrinojen düşer. Bu sonuç pulmoner oklüzyon derecesine göre ayrılan 3 grup arasında (<%30, %30-80, >%80) D/F oranlarında anlamlı farklılıklara neden olur (106). Yapılan bir çalışmada D-dimer düzeyi ile proksimal büyük pıhtı arasında önemli derecede ilişki bulunmuş. Medyan d-dimer değerleri subsegmental PE için 2,2 mg/L, segmental için 1,4 mg/L, lobar için 3,8 mg/L, ana pulmoner arter için 9,2 mg/L ($p<0,0005$) olarak tespit edilmiş (118). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda yüksek d-dimer düzeyi ile PE sıklığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (119). Bizim çalışmamızda HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine masif grupta non-masif gruba göre d-dimer düzeyi ($p=0,02$) ve D/F oranının ($p=0,016$) medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Masif grupta, non-masif gruba göre pıhtı yükü daha fazla ve muhtemelen pıhtı daha proksimalde olduğu için d-dimer düzeyi ve dolayısıyla D/F oranında artışa neden olmuş olabilir.

Her hastalık için tanı koyma süreci öncelikle klinik kuşku ile başlar ve klinik kuşku yapılacak incelemeler için yol gösterici olur(107). PE için klinik olasılık değerlendirmesi tanıya yardımcıdır. Ancak tek başına yeterli değildir (90). Klinik olasılık sınıflaması tanı algoritmalarının ilk basamağını oluşturmaktadır. Bu nedenle bugüne kadar birçok klinik olasılık hesaplama yöntemi geliştirilmiştir. Biz çalışmamızda şuan için en güncel yöntemlerden biri olan Wells skorlamasının trikotomize (düşük, orta ve yüksek olasılık) ve dikotomize (zayıf ve kuvvetli olasılık) hesaplama yöntemlerine göre hastalarımızı gruplandırdık.

Prospektif bir çalışmada PE için d-dimer testi yapılan 541 hasta değerlendirilmiş. Bunlardan 130 hastada Wells skoru >4 ve 33 hastada wells skoru >6 tespit edilmiş. Wells skoru >4 olan hastaların 23'ünde (%18) PE saptanmış ve 40 (%31) hastada d-dimer negatif olarak saptanmış. Wells skoru >4 ve >6 olan ve d-dimeri negatif olan hiçbir hastada PE saptanmamıştır (120).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Wells skorlaması ile yüksek klinik olasılıklı grubun %87'sinde (21/24), orta klinik olasılıklı grubun %40'ında (8/20), düşük klinik olasılıklı grubun da %11'inde (1/9) sintigrafide yüksek olasılık saptanmıştır (121). Prospektif bir çalışmada ise 1239 olgu değerlendirilmiş, yüksek klinik olasılıklı grupta %78 olguda, orta klinik olasılıklı grupta %28 olguda, düşük klinik olasılıklı grupta da %3 olguda PE olduğu gösterilmiştir (122).

Bizim çalışmamızda Wells >4 olan 72 hasta ve Wells > 6 olan 30 hastamız mevcuttu. Wells skoru >4 olan 72 hastanın 54'ünde (%74) ve >6 olan 30 hastanın 28'inde (%93) PE(+) olarak tespit edildi. Trikotomize klinik skorlamaya göre düşük klinik olasılık hastalarının %27'sinde (5/18), orta klinik olasılık hastalarının %63'ünde (44/70), yüksek klinik olasılık hastalarının %93'ünde (28/30) PE(+) saptandı.

Düşük klinik olasılığı olan olgularda plazma D-dimer testi %99,0 negatif bulunurken yüksek klinik olasılıklı olgularda %64,3 oranında negatif bulunabilmektedir (123). Yapılan bir çalışmada düşük veya orta klinik olasılıklar ayrı ayrı değerlendirildiğinde D/F oranı ve d-dimer arasında tanısız olarak farklılık bulunamamış. Yüksek klinik olasılık, PE negatif çıkan hastaların sayıları az olduğu için analiz edilememiş (106).

Bizim çalışmamızda Wells klinik skorlaması trikotomize yöntemi ile PE(+) hastalarda düşük-orta, düşük-yüksek ve orta-yüksek olasılıklar arasında her iki d-dimer ölçüm yöntemine göre d-dimer, fibrinojen ve D/F oranının medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Tinaquant ölçüm metoduna göre trikotomize yöntemi ile PE(-) hastalarda aynı parametrelerin medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine göre orta-yüksek klinik olasılıklar karşılaştırıldığında yüksek klinik olasılıkta fibrinojen ($p=0,020$) ve d-dimer ($p=0,036$) medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Wells klinik skorlaması dikotomize yöntemi ile PE (+) ve PE (-) hastalarda zayıf ve kuvvetli olasılıklar arasında her iki d-dimer ölçüm yöntemine göre d-dimer, fibrinojen ve D/F oranının medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Her iki ölçüm yönteminin cut-off değerlerine göre PE(-) hastalarda zayıf klinik olasılık ile d-dimer ve D/F oranının kombinasyonu yapıldı ve tanıyı dışlama yüzdeleri

değerlendirildi. Cut-off değerlerine göre D/F oranının (%95,1) d-dimere göre (%92,7) yüzdeliği daha yüksek tespit edildi. Zayıf olasılık ile kombine edildiğinde ise d-dimer+zayıf olasılığı olan hastaların yüzdeliği (%56,1), D/F+zayıf olasılığı olan hastaların yüzdeliğinden (%58,5) daha düşük tespit edildi. Yaptığımız bu değerlendirme sonucunda D/F oranının klinik olasılık ile kombinasyonu hem d-dimere hemde d-dimer ve zayıf klinik olasılık kombinasyonuna göre PE'yi dışlama gücünün daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Ten Wolde ve arkadaşları 631 hastanın 95'inde (%15) düşük klinik olasılık ve normal d-dimer sonuçları (Tinaquant) ile pulmoner emboliyi ekarte etmişlerdir, takip eden 3 ayda bunların hiçbirinde tromboembolik olay gelişmemiştir (124). Van Belle ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 3306 hastanın 1057'sinde (%32) zayıf olasılık ve normal d-dimer mevcutmuş. Bu hastaların 3 aylık takiplerinde 5 (%0,5) hastada VTE gelişmiş (50).

Daha önce 603 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada normal d-dimer ile zayıf klinik olasılığı olan hastalar değerlendirilmiş. 291 hastada klinik olasılık zayıf (≤ 4) olarak tespit edilmiş. Bu hastaların 60'ında d-dimer normal sınırlarda saptanmış (125). Normal d-dimer, zayıf klinik olasılık ile birlikte değerlendirildiğinde hastaların %10'unda PE dışlanmış ve takiplerinde PE gelişmediği gözlenmiş. Bizim çalışmamızda bütün hastaların d-dimer değerleri yüksek idi. Cut-off değerlerimiz yüksek d-dimer değerleri üzerinden hesaplandığı için d-dimerin spesifitesi arttı bu nedenle bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda d-dimer ve klinik olasılık birlikte değerlendirildiğinde daha yüksek dışlayıcılık yüzdeliği (%56,1) tespit edilmiştir.

Az sayıda d-dimer çalışması hastane ve hastane dışı PE şüpheli hastaları kapsamıştır. PE şüpheli hastalarda yapılmış olan bir çalışmada, negatif d-dimer ölçümlerinin oranı hastane ve hastane dışı hastaların her ikisinde de benzer bulunmuş (sırasıyla % 21,1 ve % 26,6) (126).

Bizim çalışmamızda ayakta başvuran 58 hastanın 41'inde, yatan 60 hastanın 36'sında emboli pozitif olarak tespit edildi. HemosIL ve Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemlerine göre PE(+) hastalarda ayakta gelen ve yatan hastalar arasında d-dimer ($p=0,471$, $p=0,445$), fibrinojen düzeyleri ($p=0,385$, $p=0,168$) ve D/F oranlarının ($p=0,223$, $p=0,923$) medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda göre PE(+) hastalarda bizim belirlediğimiz cut-off değerlerine göre HemosIL grubunda D/F oranının d-dimere göre sensitivitesi yüksek (%97,8, %95,6) spesifitesi eşit (% 100), tinaquant yöntemine göre D/F oranının d-dimere göre sensitivitesi yüksek (%100, %94,1), sensitivitesi düşük (%90,3, %96,7) olarak tespit edildi. D/F oranının zayıf klinik olasılık ile kombinasyonu, d-dimerin zayıf klinik olasılık ile kombinasyonuna göre hastaları dışlama yüzdeliği daha yüksek tespit edildi. Bu çalışmaya

göre pulmoner emboli şüphesi olan hastalara yaklaşımda D/F oranının d-dimere göre daha değerli olduğu ve PE(+) hastalarda PE(-) hastalara göre fibrinojen düzeyi anlamlı olarak düşük seyrettiği tespit edildi. Bizim çalışmamız iki çeşit d-dimer ölçüm yöntemi ile çalışıldığı için guruplar arası değerlendirmelerde hasta sayıları düşük olması nedeniyle sonuçlarımızın daha geniş çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

F. SONUÇLAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde son 3 yıl (Ocak 2007-Ekim 2009) içinde PE şüphesi ile Acil servis veya göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ayaktan ve çeşitli kliniklerde yatan, HemosIL ve Tinaquant olmak üzere iki çeşit turbidimetrik d-dimer ölçüm yöntemine göre d-dimeri normal değerlerden yüksek ve CTPA ile kesin tanı alan PE pozitif olan 77 hasta ve PE negatif olan 41 hasta olmak üzere toplam 118 hastanın d-dimer, fibrinojen düzeyi ve D/F oranının karşılaştırılmasını hedefleyen çalışmamızın sonuçlarını özetlersek:

1- Pulmoner embolisi olan hastalarda ani nefes darlığı (%93), göğüs ağrısı (%68), bacak semptomları (%50) ve çarpıntı en sık gözlenen semptomlardı. PE (+) olan hasta grubunda PE (-) olan hasta grubuna göre, göğüs ağrısı, çarpıntı, bacak semptomları olan hasta sayısı ve yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

2- PE negatif olan 41 hastanın 3 aylık takiplerinde yalnızca 1 hastada PE saptadık.

3- PE(+) hastalar sıklıkla dahili servislerde yatan hastalardı.

4- Her iki d-dimer ölçüm yöntemine göre gruplandırılmış hastalarda PE(+) ve PE(-) olan hastalar arasında d-dimer ve D/F oranının medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak PE (+) hastalarda anlamlı derecede yüksek ($p<0,001$), fibrinojen düzeyi istatistiksel olarak PE (+) hastalarda anlamlı derecede düşük ($p<0,001$ ve $p=0,003$) bulundu.

5- HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine göre D/F oranı ve d-dimerin sensitivite, spesifisite, NPD ve PPD değerleri fibrinojene göre daha yüksek bulundu. D/F oranı, d-dimer ile karşılaştırıldığında sensitivite ve NPD'si daha yüksek, spesifisite ve PPD'si eşit olarak bulundu.

6- Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemine göre D/F oranının ve D-dimer spesifisite ve PPD değerleri fibrinojene göre daha yüksek bulundu. D/F oranı, d-dimer ile karşılaştırıldığında sensitivitesi daha düşük, spesifisite, PPD ve NPD'si daha yüksek bulundu.

7- HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine göre masif grupta non-masif gruba göre d-dimer düzeyi ($p=0,02$) ve D/F oranının ($p=0,016$) medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

8- Wells klinik skorlaması trikotomize yöntemine göre Tinaquant d-dimer ölçüm yöntemi ile d-dimer, fibrinojen ve D/F oranının medyan değerleri karşılaştırıldığında PE(-) hastalarda düşük-orta, düşük-yüksek ve orta-yüksek olasılıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. HemosIL d-dimer ölçüm yöntemine göre orta-yüksek klinik olasılıklar karşılaştırıldığında fibrinojen ve d-dimer medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.

9- Her iki ölçüm yöntemine göre belirlenen cut-off değerlerine göre PE(+) hastalarda d-dimer ve D/F oranının yüzdelik değerleri karşılaştırıldığında D/F oranının, d-dimere göre yüzdeliği daha yüksek tespit edildi. Kuvvetli olasılık ile kombine edildiğinde ise d-dimer+kuvvetli olasılığı olan hastaların yüzdeliği, D/F+kuvvetli olasılığı olan hastaların yüzdeliğinden daha yüksek tespit edildi.

10- Her iki ölçüm yöntemine göre belirlenen cut-off değerlerine göre PE(-) hastalarda d-dimer ve D/F oranının yüzdelik değerleri karşılaştırıldığında D/F oranının d-dimere göre yüzdeliği daha yüksek tespit edildi. Zayıf olasılık ile kombine edildiğinde ise D/F+zayıf olasılığı olan hastaların yüzdeliğinden, d-dimer+zayıf olasılığı olan hastaların yüzdeliği daha yüksek tespit edildi.

G. ÖZET:

Giriş: DVT ve PE aynı hastalığın devamı olarak düşünülebilir, sıklıkla her iki durum ortaklaşa venöz tromboembolizm (VTE) olarak adlandırılır. PE mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenabilir bir hastalıktır (2). VTE için hızlı invaziv olmayan tanı metodu arayışları devam etmektedir.

Amaç: Çalışmamızın amacı PE şüpheli hastalarda hızlı, noninvaziv, ucuz ve kolay elde edilebilir laboratuvar tetkikleri olan d-dimer, fibrinojen düzeyi ve D/F oranının tanıya katkısı, kullanılabilirliğinin araştırılması ve D/F oranının PE 'de yalnız d-dimer ölçümünden daha tanısallık olabileceğini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada Ocak 2007-Ekim 2009 arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine veya göğüs hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran veya çeşitli kliniklerde yatan pulmoner emboli şüphesi olan 118 hastayı değerlendirdik. Vakaların 48'i (% 40,7) erkek, 70'i (% 59,3) kadın ve ortalama yaş 49.77 ± 19.46 (15-86) yıl idi. PE tanısı CTPA ile koyuldu. Hastalar Tinaquant ve HemosIL test gibi iki çeşit kantitatif turbidimetrik D-dimer ölçüm yöntemi ile değerlendirildi. Hastaların hepsinde d-dimer düzeyi normal seviyenin üzerindeydi. Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması ile klinik olasılık hesaplandı. İstatistiksel analizler SPSS 16.0 PC programında yapıldı. Cut-off değerlerinin belirlenmesinde Receiver Operating Characteristic curve (ROC curve) analizinden yararlanıldı.

Bulgular: Kliniklerde yatan hastaların çoğunluğu dahili servislerde yatmaktaydı. PE (+) hastalar en sık göğüs hastalıkları servisinde, PE(-) hastalar ise en sık genel cerrahi servisinde yatmakta idi. PE (+) olan hasta grubunda PE (-) olan hasta grubuna göre, göğüs ağrısı ($p=0,008$), çarpıntı ($p=0,029$), bacak semptomları ($p=0,003$) olan hasta sayısı ve yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Her iki d-dimer ölçüm yöntemine göre PE(+)'lerde, PE(-)'lere göre d-dimer ve D/F oranının medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$), fibrinojen düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,003$ ve $p<0,001$). HemosIL yöntemi ile d-dimer, fibrinojen ve D/F oranının cut-off değerlerine (sırası ile >832 ng/ml, ≤ 335 mg/dl, $>2,25$) göre d-dimer ve D/F oranının sensitivite, spesifisite, NPD ve PPD değerleri fibrinojene göre daha yüksek saptandı. D/F oranı, d-dimer ile karşılaştırıldığında sensitivite ve NPD'si daha yüksek, spesifisite ve PPD'si eşit olarak saptandı. Tinaquant yöntemi ile d-dimer, fibrinojen ve D/F oranının cut-off değerlerine (>1270 ng/ml, ≤ 352 mg/dl, $>4,74$) göre d-dimer ve D/F oranının spesifisite ve PPD değerleri fibrinojene göre daha yüksek bulundu. D/F oranı, d-dimer ile karşılaştırıldığında sensitivitesi daha düşük, spesifisite, PPD ve NPD'si daha yüksek

bulundu. Her iki ölçüm yöntemine göre PE(-) hastalarda D/F oranı (%95,1), d-dimer (%92,7) ile karşılaştırıldığında yüzdelik olarak cut-off değerlerini daha fazla aştığı tespit edildi. Zayıf olasılık ile kombine edildiğinde ise d-dimer+zayıf olasılığı olan hastaların yüzdeliği (%56,1), D/F+zayıf olasılığı olan hastaların yüzdeliğinden (%58,5) daha düşük tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmaya göre pulmoner emboli şüphesi olan hastalara yaklaşımda D/F oranının d-dimere göre daha değerli olduğu ve PE(+) hastalarda PE(-) hastalara göre fibrinojen düzeyi anlamlı olarak düşük seyrettiği tespit edildi.

H.SUMMARY

Introduction: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism can be considered as continuation of the same disease and often both of the diseases are called as venous thromboembolism. Pulmonary embolism is a preventable disease that is sometime difficult to diagnosed, can be recurrent and has a high morbidity and mortality. The researches of noninvasive and fast diagnostic methods were ongoing for venous thromboembolism.

Aim: The aim of our study is the contribution of d-dimer, fibrinogen levels and D/F ratio which are noninvasive, fast, cheap and easy obtainable laboratory tests to diagnosis, to investigate their availability in patients with suspected pulmonary embolism and to evaluate the D/F ratio which may be more diagnostic than only measurement of d-dimer in pulmonary embolism.

Materials and methods: In this study, between January 2007 - October 2009 who were admitted to the emergency department of Dicle University Medical Faculty or chest diseases outpatient clinic or hospitalized in various clinics with suspicion of pulmonary embolism totally 118 patients were evaluated. The 48 cases (40.7%) were men and 70 (59.3%) were females and the average age was 49.77 ± 19.46 (15-86) years. Diagnosis of PE was made by CTPA. The patients were evaluated by two types of turbidimetric D-dimer measurement methods such as Tinaquant and HemosIL quantitative tests. The levels of d-dimer were over the normal level in all patients. Clinical probability of pulmonary thromboembolism were calculated by Wells (canadian) clinical probability scores.

Results:

Most of the patients were hospitalized in internal medicine. Most of PE (+) patients were in clinic of Chest Disease, PE (-) ones were in General Surgery. The numbers and percentage of patients with chest pain ($p=0,008$), tachycardia ($p=0,029$), leg symptoms ($p=0,003$) were significantly higher in ones with PE than without PE. D-dimer and D/F ratio were statistically significantly higher in PE (+) group than PE (-) with both of measurement methods ($p<0,001$), and fibrinogen levels were lower in PE (+) group ($p=0,003$). With HemosIL method, according to cut-off values of d-dimer, fibrinogen, and D/F ratio (>832 ng/ml, ≤ 335 md/dl, and $> 2,25$ respectively), sensitivity and specificity of d-dimer, and D/F ratio, values of negative predictive value (NPV) and positive predictive value (PPV) were higher than fibrinogen. When D/F ratio was compared with d-dimer sensitivity and NPV were higher, and specificity and PPV were found equal. With Tinaquant method, according to cut-off values of d-dimer, fibrinogen, and D/F ratio (>1270 ng/ml, ≤ 352 md/dl, and $> 4,74$

respectively), specificity and PPV values of d-dimer, and D/F ratio were higher in comparing with fibrinogen. When D/F ratio is compared with d-dimer, sensitivity is lower, specificity, PPV, and NPV are found higher. In PE (-) patients, according to both of measurement methods, D/F ratio (95,1%) is higher than d-dimer in percentage. When it is combined with poor probability it is found that percentage of patients with poor probability + d-dimer (56,1%) is lower than those with D/F + poor probability (58,5 %).

Conclusion: According to this study approach to the patients with suspected from pulmonary embolism, D / F ratio is valuable than the d-dimer, and fibrinogen level is significantly lower in patients with PE (+) than patients with PE (-).

I. KAYNAKLAR

- 1 Yung GL, Fedullo PF. Disorders of the pulmonary circulation Part IX; Pulmonary Thromboembolic Disease in: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. Philadelphia: 2008;Vol 2:1423-1447
- 2 Arseven O, Sevinç C, Alataş F et al. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009;10:7-37
- 3 Carson JL, Kelley MA, Duff A et al. The clinical Course of Pulmonary Embolism. N Engl J Med 1992;326:1240-1245.
- 4 Dalen JE. The Uncertain Role Of Thrombolytic Therapy in the Treatment of Pulmonary Embolism. Arch Intern Med 2002;162:9-23.
- 5 Arseven O. Akut Pulmoner Embolizm. Göğüs Hastalıkları Acilleri. Ekim N, Türkteş H,ed. Ankara, 2000; 247-265.
- 6 Uresandia F, Blanquer J, Conget F. Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and follow up of Pulmonary Embolism Arch Bronchopneumol 2004;40: 580-594.
- 7 Ekim N. Pulmoner tromboembolizm. Akciğer Hastalıkları Cep kitabı. Ed. Y. İzzettin Barış. Ankara 1998. Birinci baskı. Atlas kitabevi, s. 309-28.
- 8 Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R et al. D-dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: a Systematic Review. Ann Intern Med 2004;140:589-602.
- 9 Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic Accuracy of D-dimer Test for Exclusion of Venous Thromboembolism: a Systematic Review. J Thromb Haemost 2007;5:296-304
- 10 Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2008) 29, 2276-2315
- 11 Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji 6. baskı Cilt II 1992: 1391.
- 12 Iliçin S, Biberoglu K, Suleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Güneş kitabevi, İstanbul 2003; 2:815-22.
- 13 Hyers TM. Venous Thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1-14.
- 14 Torbicki A, van Beek EJ, Charbonnier B, et al. Task Force Report . Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Eur Heart J. 2000; 21:1301-1336.
- 15 Metintas S. Venöz Trombüs ve Pulmoner Tromboemboli Epidemiyolojisi. İçinde: Metintaş M, (ed). Pulmoner Tromboemboli. ASD Toraks Yayınları, Eskisehir 2001; ss: 3-20.
- 16 Erkan Levent. Pulmoner Tromboembolizm Özel Sayısı. Ed. Numan Numanoglu. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları. Vol:1, No:3, Aralık 2003.
- 17 Dalen JE, Alpert JS. Natural History of Pulmonary Embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975; 17: 259-70.
- 18 Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The Natural Course of Hemodynamically Stable Pulmonary Embolism. Chest 2007;131:517-23.
- 19 Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Two Cohorts: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. Am J Med 2004; 117: 19-25.
- 20 Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of Patients at Low Risk for Recurrent Venous Thromboembolism by Measuring Thrombin Generation. JAMA 2006; 296: 397-402.

- 21 Fraser RS, Müller NL, Colman N, et al. Thrombosis and Thromboembolism. in: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD, eds. *Diagnosis of Disease of the Chest*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1999:1773–1843.
- 22 Arseven O edit. Venöz Tromboembolizm Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu 2007, 23-27 Ocak; 2007.p.156-74.
- 23 Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of Venous Thromboembolism After Acute Ischemic Stroke. *Thromb Haemost* 2005; 3: 1187-94.
- 24 Isıksoy S. Normal Hemostazis ve Venöz Trombüs Oluşumu. İçinde: Metintas M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları, 2001; ss: 43-63.
- 25 Guyton AC, Hall JE (Çeviren: Çavusoglu HN, Yegen BÇ, Aydın Z, Alican İ). *Tıbbi Fizyoloji*. 9. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1996; ss: 463-469.
- 26 Fainoi EM, Franchi F, Asti D, et al. Resistance to Activated Protein C in nine Thrombophilic Families: Interference in a Protein S Functional Assay. *Thromb Haemost* 1993; 70: 1067-1071.
- 27 Mitchell RN, Cotran RS. Hemodynamic Disorders, Thrombosis, and Shock. In: Cotran RS, ed. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; pp: 13-130.
- 28 Reddick RL, Bellinger DA. Hemostasis and Thrombosis. In: Damjanov I, ed. *Anderson's Pathology*. Vol 1, 10 ed.St. Louis: Mosby, 1996; pp: 472-481. 22) Fedullo PF. Pulmonary thromboembolism. In: Murray JF, Nadel
- 29 Shure D: The Bronchial Circulation in Pulmonary Vascular Obstruction. In: Butler J, ed. *Lung Biology in Health and Disease*. Vol 57: The Bronchial Circulation, New York: Marcel Dekker; 1992:579-597.
- 30 Jandik J, Endrys J, Rehulová E, et al: Bronchial Arteries in Experimental Pulmonary Infarction: Angiographic and Morphometric Study. *Cardiovasc Res* 1993; 27:1076-1083.
- 31 Moser KM. Venous Thromboembolism. Sate of the art. *Am Rev Respir Dis* 1990;141: 235-249.
- 32 Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute Pulmonary Embolism: Epidemiology, Pathophysiology and Diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-9.
- 33 Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al: A Comparison of Enoxaparin with Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely ill Medical Patients. *N Engl J Med* 1999; 341:793-800.
- 34 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: 470–84
- 35 Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ: Familial Thrombophilia Due to a Previously Unrecognized Mechanism Characterized by Poor Anticoagulant Response to Activated Protein C: Prediction of a Cofactor to Activated Protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:1004-1008
- 36 Price DT, Ridker PM: Factor V Leiden Mutation and the Risks for Thromboembolic Disease: A Clinical Perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127:895-903.
- 37 Walker ID: Thrombophilia in Pregnancy. *J Clin Pathol* 2000; 53:573-580.
- 38 Crowther MA, Kelton JG: Congenital Thrombophilic States Associated with Venous Thrombosis: A Qualitative Overview and Proposed Classification System. *Ann Intern Med* 2003; 138:128-134.
- 39 Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A Common Genetic Variation in the 3'-untranslated Region of the Prothrombin Gene is Associated with Elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-3703.

- 40 Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, et al: Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: Prevalence and Risk Assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:511-518.
- 41 Ray JG: Meta-analysis of Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Venous Thromboembolic Disease. *Arch Intern Med* 1998; 158:2101-2106.
- 42 Key NS, McGlennan RC: Hyperhomocyst(e)inemia and Thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1367-1375.
- 43 Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
- 44 Cam AJ, Luscher TF, Serruys PW. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, Blackwell Publishing 2006; 36:1067-88.
- 45 Fedullo PF, Morris TA. Pulmonary Thromboembolism Chapter 48. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th ed. 2005; Vol 1:1425-58.
- 46 Ramzi DW, Leeper KV. DVT and Pulmonary Embolism: Part I. Diagnosis. *Am Fam Physician* 2004; 69:2829-36.
- 47 Palla A, Petruzzelli S, Donnamari V, et al. The Role of Suspicion in the Diagnosis of Pulmonary Embolism *Chest* 1995;107:21-24
- 48 Miniati M, Pistolei P, Marini C et al. Value of Perfusion Lung Scan in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: Results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387-1393.
- 49 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a Simple Clinical Model to Categorize Patients Probability of Pulmonary Embolism: Increasing the Models Utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83:416-420.
- 50 Van Belle A, Buller 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;295:172-179
- 51 Perrier A, Bounaemeaux H. Cost-effective Diagnosis of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 475.
- 52 Ozkan R. Tanıda Konvansiyonel Radyoloji, Tomografi, Manyetik Rezonans. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:110-119.
- 53 James H. Thrall, Harvey A Ziesmann. *Nuclear Medicine: Requisites*. London: Mosby 2002 2.th ed.145-167.
- 54 de Groot MR, Turkstra F, van Marwijk KM, Oostdijk AH, van Beek EJ, Buller HR. Value of chest X-ray Combined with Perfusion Scan Versus Ventilation/Perfusion Scan in Acute Pulmonary Embolism. *Thromb Haemost* 2000; 83(3):412– 415.
- 55 The 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.
- 56 Worsley DF, Alavi A. Comprehensive Analysis of the Results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995; 36: 2380-7.
- 57 Lorut C, Ghossains M, Horellou MH, Achkar A, Fretault J, Laaban JP. A Noninvasive Diagnostic Strategy Including Spiral Computed Tomography in Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care* 2000; 162: 1413-8.

- 58 Dorfman GS, Cronan JJ. Venous ultrasonography. *Radiol Clin North Am* 1992;30:879-94.
- 59 Kural T. Derin Ven Trombüsü Tanısı. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:129-135.
- 60 Cogo A, Lensing AWA, Kopman MMW, et al. Compression Ultrasonography for Diagnostic Management of Patients with Clinically Suspected Deep Vein Thrombosis: Prospective Cohort Study. *Br Med J* 1998; 316: 17-20.
- 61 Gupta A, Frazer CK, Ferguson MJ, et al. Acute Pulmonary Embolism: Diagnosis with MR Angiography *Radiology* 1999; 210:353-359.
- 62 Söhne M, Wolde M, Büller HR, et al. Biomarkers in Pulmonary Embolism. *Current Opinion in Cardiology* 2004;19:558-562.
- 63 Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M et al. Association Between Thrombolytic Treatment and the Prognosis of Hemodynamically Stable Patients with Major Pulmonary Embolism: Results of a Multicenter Registry. *Circulation* 1997; 96:882-888.
- 64 Stefano G, Iacopo O, Flippo P, et al. Short Term Clinical Outcome of Patients with Acute Pulmonary Embolism, Normal Blood Pressure, and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22
- 65 Daisley H, Path DM. Pulmonary Embolism as a Cause of Death. *West Ind Med J* 1990;39:86-90.
- 66 Stein PD, Athenasoulis C, Alavi A, et al. Complications and Validity of Pulmonary Angiography in Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 1992;85:462-468.
- 67 Kaya T. Pulmoner Tromboemboli Tanısında Anjiyografi. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:129-135.
- 68 Victor F. Tapon. Presentation and Diagnosis Venous Thromboembolic Disease. In: James D,Karunsky J (eds): *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 8th edition, Durham, North Carolina 2004:731-745.
- 69 The Diagnostic Approach to Acute Venous Thromboembolism. *Clinical Practice Guideline Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1043-1066.
- 70 Kearon C, Julian JA, Newman TE. Noninvasive Diagnosis of Deep Venous Trombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 663-668
- 71 Stein PD, Hull RD. Multidetector Computed Tomography for the Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13:384-388
- 72 Kalva SP, Jagannathan JP, Hahn PF, et al. Venous Thromboembolism: Indirect CT Venography During CT Pulmonary Angiography-Should the Pelvis be Imaged? *Radiology*. 2008;246:605-611.
- 73 Arseven O. Pulmoner Tromboemboli'de Klinik ve Laboratuar Bulguları, Tanı Yaklaşımı. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001: 95-110.
- 74 De Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, Reber G, Perrier A,Dupuy G, et al. Contribution of a New, Rapid, Individual and Quantitative Automated D-Dimer ELISA to Exclude Pulmonary Embolism. *Thromb Haemost* 1996;75(1):11– 13.
- 75 Fuss, C. Palmaz, J.C. Sprague, E.A. Fibrinogen: Structure, Function, and Surface Interactions. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 12: 677-682, 2001.
- 76 Kamath, S. Lip, G.Y.H.: Fibrinogen: Biochemistry, Epidemiology and Determinants. *Q. J. Med.* 96: 711-729, 2003.

- 77 Lin SY., Hsieh TF., Wei YS., Li MJ.: Mechanical Compression Affecting the Thermal-Induced Conformational Stability and Denaturation Temperature of Human Fibrinogen. *International Journal of Biological Macromolecules*, 37: 27–133,2005
- 78 Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Cappola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-Factor Antigen and Activity in Human Coronary Atherosclerotic Plaques. *Lancet* 1997; 349:769–771.
- 79 Ashby, Daniel JL, Smith B. Mechanisms of Platelet Activation and Inhibition. *Hemat Oncol Clin North Amer* 1990;4: 1–26.
- 80 Beller FK, Uszynski M. Disseminated Intravascular Coagulation in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1974;17:250-278.
- 81 Bonnar J. Blood Coagulation and Fibrinolysis in Obstetrics. *Clin Haematol* 1973;2:213-233
- 82 Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. Part V Disorders of Hemostasis and Coagulation, Section 4 Coagulation Disorders in: *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. 2009; vol 2: 1396
- 83 Mehta NJ, Jani K,Khan IA. Clinical Usefulness and Prognostic Value of Elevated Cardiac Troponin I Levels in Acute Pulmonary Embolism. *Am Heart J* 2003;145:821-825
- 84 Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac Troponin I Elevation in Acute Pulmonary Embolism is Associated with Right Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1632-1636.
- 85 Kruger S,Graf J, Merx MW, et al. Brain Natriuretic Peptide Predicts Right Heart Failure in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Am Heart J* 2004;147:60-65.
- 86 Kruip MJHA, Leclercq MGL, van der Heul C, et al. Diagnostic Strategies for Excluding Pulmonary Embolism in Clinical Outcome Studies. A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2003; 138: 941-51.
- 87 Vuilleumier N,Righini M, Perrier A, et al. Correlation Between Cardiac Biomarkers and Right Ventricular Enlargement on Chest CT in Non Massive Pulmonary Embolism. *Thrombosis Research* 2008; 121: 617-24.
- 88 Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-Term Clinical Outcome of Patients with Acute Pulmonary Embolism, Normal Blood Pressure, and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-22.
- 89 SteinPD. Pulmonary embolism Second Edition. Diagnostic Approaches to Acute Pulmonary Embolism. Part-III, chapter 84. 2007;376-386
- 90 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, 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: 98.
- 91 Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 163S-696S.
- 92 Şahin A. Antikoagulan tedavi. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001;159-170.
- 93 Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The Weight-Based Heparin Dosing Nomogram Compared with a Standard Care Nomogram: A Randomised Controlled Trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-81.
- 94 Hirsh J, Warkentin ET, Shaughnessy SG, et al. Heparin and Low Molecular Weight Heparins. *Chest* 2001; 119: 64-94.
- 95 Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, et al. Low-Molecular-Weight Heparin Versus Unfractionated Heparin in Treatment of Patients With Acute Pulmonary Thromboembolism. *Respiration* 2002; 69: 440-4.

- 96 Weitz J, Hirsh J, et al. New anticoagulant drugs. *Chest* 2001;119(suppl): s95- s107
- 97 Arcasoy SM, Vachani A. Local and Systemic Thrombolytic Therapy for Acute Venous Thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003; 24: 73-91.
- 98 Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive Pulmonary Embolism. *Circulation* 2006; 113: 577-82.
- 99 Konstantinides S. Acute Pulmonary Embolism. *N. Eng J Med* 2008: 359; 2804-13.
- 100 McCaig LF, Nawar EW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2004 Emergency Department Summary. *Adv Data* 2006;372:1–29.
- 101 Wells PS. Integrated Strategies for The Diagnosis of Venous Thromboembolism. *J Thromb Hemost* 2007;5(Supplement 1):41–50.
- 102 Lip GYH, Lowe GDO. Fibrin – D-dimer; a Useful Clinical Marker of Thrombogenesis. *ClinSci* 1995;89: 205–214
- 103 Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Management of Suspected Deep Venous Thrombosis in Outpatients by Using Clinical Assessment and D-Dimer Testing. *Ann Intern Med* 2001;135:108–111.
- 104 Quinn DA, Fogel RB, Smith CD et al. D-dimers in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1445-9.
- 105 Colman RW, Salzman EW, Hirsh J et al. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice JP Lippicott Company, Philadelphia, 1994: 81–93.
- 106 Kucher N, Kohler HP, Dornhofer T et al. Accuracy of D-dimer/fibrinogen Ratio to Predict Pulmonary Embolism: a Prospective Diagnostic Study. *J Thromb Hemost* 2003;1:708-713.
- 107 Ciftci TU, Köktürk N, Demir N et al. Pulmoner Emboli Kuşkusunu Olan Hastalarda Üç Farklı Klinik Olasılık Yönteminin Karşılaştırılması. *Türk Toraks Dergisi* 2005;53(3):252-258
- 108 Rubinshtein R, Keynan Y, Bitterman H: A Practical Noninvasive Diagnostic Approach to Acute Venous Thromboembolism in the Emergency Department. *Harefuah*. 2003;142(2):125-130
- 109 Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-9
- 110 Parazzini E, Ciccarelli M, Testoni L et al. Predictive Value of Fibrinogen/D-Dimer Ratio in Patients with Pulmonary Embolism: a Retrospective Study. *Acute and Chronic Pulmonary Thromboembolic Disease. ERS Abstracts* 2008;459 (4603):804
- 111 Palla A, Pazzagli M, Manganelli D et al. Clinical, Anamnestic and Coagulation Data in Patients with Suspected or Confirmed Pulmonary Embolism. *Respiration* 1994; 61:93-8
- 112 Goldhaber, S.Z., Visani, L., De Rosa ,M.: Acute Pulmonary Embolism: Clinical Outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386-1389.
- 113 Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al. Accuracy of Clinical Assessment in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864–871.
- 114 Kırıl N, Salepçi B, Özdoğan S ve ark. Klinik Olarak Yüksek Olasılıklı Pulmoner Emboli Olgularımızın Retrospektif Analizi. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 172-176.
- 115 Çakmak F, Isık C, Gündoğdu C. 1987-1990 Yılları Arasında Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezinde Akciğer Embolisi Tanısı Konan Hastaların Retrospektif İncelenmesi. 1992; 3: 53-62.
- 116 Karadal F, Çetinkaya E, yıldız P ve ark. Klinik Olarak Yüksek Olasılıklı Pulmoner Emboli Olgularında Tanı. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 140-143.

- 117 Atikcan S, Atalay F, Turgut D, et al. Pulmoner Tromboemboli: 42 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 87-93.
- 118 Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, et al. D-Dimer Level is Associated with the Extent of Pulmonary Embolism. *Thromb Res.* 2007;120(2):281-8.
- 119 Ghanima W, Abdelnoor M, Mowinckel MC, Sandset PM. The Performance of STA-Lia Test D-Dimer Assay in Out-Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *Br J Haematol* 2006;132(2):210-215.
- 120 Kabrhel C. Outcomes of High Pretest Probability Patients Undergoing D-Dimer Testing for Pulmonary Embolism: a Pilot Study. *J Emerg Med.* 2008;35(4):373-7.
- 121 Cesur MT, Solmazgöl E, Kardeşoğlu E et al. Pulmoner Tromboemboli ve Derin Ven Trombozu Tanısında D-Dimer Testinin Önemi. *Nobel Medicus* 2005;1(2):24-27.
- 122 Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a Clinical Model for Safe Management of Patients With Suspected Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
- 123 Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. A Rapid Whole Blood Assay for D-Dimer Markedly Simplifies Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1006-11.
- 124 Ten Wolde M, Hagen PJ, Macgillavry MR, Pollen IJ, Mairuhu AT, Koopman MM, et al. Non-invasive Diagnostic Work-Up of Patients with Clinically Suspected Pulmonary Embolism; Results of a Management Study. *J Thromb Haemost* 2004;2(7):1110– 7.
- 125 Kruip MJHA, Söhne M, Nijkeuter M, et al. A Simple Diagnostic Strategy in Hospitalized Patients with Clinically Suspected Pulmonary Embolism. *J Intern Med.* 2006;260:459-466.
- 126 Parent F, Maître S, Meyer G, et al. Diagnostic Value of D-Dimer In Patients with Suspected Pulmonary Embolism: Results from a Multicentre Outcome Study. *Thromb Res.* 2007;120:195–200.