



**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

PULMONER EMBOLİ ŞÜPHELİ HASTALARDA CRP, D-DİMER, D-DİMER/CRP NİN KLİNİK OLASILIKLA İLİŞKİSİ VE TANISAL DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

**Dr.Yunus GÜNKAN
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT**

HATAY - 2020

**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

PULMONER EMBOLİ ŞÜPHELİ HASTALARDA CRP, D-DİMER, D-DİMER/CRP NİN KLİNİK OLASILIKLA İLİŞKİSİ VE TANISAL DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yunus GÜNKAN
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER EMBOLİ ŞÜPHELİ HASTALARDA CRP, D-DİMER, D-DİMER/CRP NİN KLİNİK OLASILIKLA İLİŞKİSİ VE TANISAL DEĞERİ

Dr. Yunus GÜNKAN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı
(İmza).....
Prof.Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tezin “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT
2. Dr. Öğr. Üyesi Nursel DİKMEN

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLO LİSTESİ	iv
V. ŞEKİL LİSTESİ	v
VI. KISALTMALAR ve SİMGELER	vi
VII. TEŞEKKÜR	viii
VIII. ÖZET.....	ix
IX. ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Tanım	2
2.2 Epidemiyoloji	2
2.3 Fizyopatoloji.....	3
2.4 Risk Faktörleri	4
2.5 Pulmoner Embolide Klinik	6
2.6 Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri	9
2.7 Pulmoner Emboli Şiddetinin ve Erken Ölüm Riskinin Değerlendirilmesi.....	17
2.8 Tanı ve Tedavi Stratejileri	23
2.9 Tedavi Yaklaşımı	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR.....	50
8. EKLER.....	81
Ek-A. Onam Formu.....	82
Ek-B. HMKÜ Etik Kurul Onay Belgesi.....	84
9. ÖZGEÇMİŞ.....	85

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Pulmoner Emboli için predispozan faktörler.....	7
Tablo 2. Pulmoner Emboli için predispozan faktörler 2	7
Tablo 3. Wells skorlaması	9
Tablo 4. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması	10
Tablo 5. PE tanısında kullanılan tetkiklerin kullanımına ilişkin başlıca güçlü yanlar, zayıf yanlar/sınırlamalar ve radyasyon sorunları	14
Tablo 6. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) ve sPESİ	21
Tablo 7. PE şiddetinin ve erken (hastane içi veya 30 günlük) ölüm riskinin değerlendirilmesi	23
Tablo 8. Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı	39
Tablo 9. Cinsiyete Göre PTE Oranlarının Çapraz Tablo ile Gösterilmesi	40
Tablo 10. Wells Skoru Ve Laboratuvar Testlerinin PTE Varlığını Gösterme Durumu.....	40
Tablo 11. Tanı Testlerinin Sensitive Ve Spesifitesi	40
Tablo 12. Tablo Laboratuvar Analizlerinin Performans Kriterleri Sonuçları	42

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.Akut PE'nin RV miyokard ve dolaşım üzerindeki zararlı etkileri.....	5
Şekil 2.Hemodinamik instabilitesi olan şüpheli PE için tanı algoritması	25
Şekil 3.Hemodinamik instabilitesi olmayan şüpheli PE için tanı algoritması	26
Şekil 4.Akut PE de riske göre ayarlanmış tedavi yaklaşımı algoritması	29
Şekil 5.Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı Histogramı.....	39
Şekil 6.D-Dimer/ Crp PTE tanısını öngörme durumu ROC eğrisi ile gösterilmesi...	43



VI. KISALTMALAR LİSTESİ

AKG	: Arter Kan Gazı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BNP	: B Tipi Natriüretik Peptit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi
CrCl	: Kreatinin Klirensi
CRP	: C-Reaktif Protein
CTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi
CTEPH	: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
CUS	: Kompresyon Ultrasonografisi
DVT	: Derin Ven Trombozu
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
ELİSA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
İVC	: İnferior Vena Kava
LMWH	: Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin
LV	: Sol Ventrikül
mGy	: Milligray
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mSv	: Millisieverts
NT-proBNP	: N-Terminal Pro B Tipi Natriüretik Peptit
PAP	: Pulmoner Arter Basıncı
PE	: Pulmoner Emboli
PESİ	: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
PVR	: Pulmoner Vasküler Direnç
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
rtPA	: Rekombinant Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü
RV	: Sağ Ventrikül

Sao2	: Arteriyel Oksijen Doygunluğu
SPECT	: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
sPESİ	: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli şiddet İndeksi
TOE	: Transözofageal Ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
UFH	: Unfraksiyone Heparin
VKA	: K Vitamini Antagonistleri
VTE	: Venöz Tromboembolizm
V/Q	: Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi
SPECT	: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
YOAK	: Yeni Nesil Oral Antikoagölan

VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimim için her türlü desteği veren, sabır, hoşgörüsünü hiç esirgemeyen, deneyimlerinden istifade etmiş olduğum değerli hocalarım **Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT'e ve Dr. Öğretim Üyesi Nursel DİKMEN' e**

Birlik, beraberlik içinde çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, ekip çalışmasının tadına vardığımız kliniğimizin tüm hemşire ve personeline;

Hayatımda çok özel yeri olan değerli eşim ve canım oğluma, doğduğum günden bugüne kadar bana her türlü desteği veren ve bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan sevgili anne ve babama sonsuz teşekkürler...

Yunus GÜNKAN

HATAY 2020

VIII. ÖZET

Pulmoner emboli şüpheli hastalarda CRP, D-dimer, D-dimer/CRP nin klinik olasılıkla ilişkisi ve tanısal değeri, Dr Yunus Gönkan, Uzmanlık tezi, Hatay, 2020

Amaç: Pulmoner emboli ön tanısı ile toraks bilgisayarlı tomografi anjiyografi ve/veya akciğer sintigrafisi çekilen hastaların D-dimer, CRP, D-dimer/CRP parametreleri incelenerek PE için tanısal değerlerinin araştırılması planlandı. Böylece gereksiz toraks BT Anjiyografi çekilmesinin azaltılabileceği düşünüldü.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği ve Acil servise başvuran ve pulmoner emboli ön tanısı ile toraks BT Anjiyografi ve/veya akciğer sintigrafisi çekilen, eş zamanlı olarak D-dimer ve CRP tetkikleri çalışılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Wells skoru ile D-dimer, D-dimer/CRP ve CRP kombinasyonunun pulmoner emboli ön tanısında etkinliği ve güvenilirliği değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza pulmoner emboli şüpheli 79 hasta dahil edildi. Pulmoner emboli tanısı objektif testlerle kesinleştirilen hastalar ile pulmoner emboli ekarte edilen hastaların karşılaştırılan bazı testlerinin sonuçları; WELLS skoru PTE tanı koymadaki özgüllüğü %100, duyarlılığı %41.3, D-dimer duyarlılık % 91.3, özgüllük %27.27 CRP duyarlılığı %84.7 özgüllüğü %42.4 bulundu. CRP oranları PTE görülen hastalarda anlamlı derecede yüksekti. Fakat D-dimer /CRP oranı tanı koymadaki özgüllüğü %56, duyarlılığı %45, bulundu. Hastaların D-dimer/CRP değerlerinin PTE tanısı koymasında duyarlılık ve özgüllüğün bir arada veren ROC eğrisi analizi yapıldı. Cutt off D-dimer/CRP oranı değeri = 119.5 idi.

Sonuç: Çalışmamızda D-dimer ve CRP oranları PTE görülen hastalarda anlamlı oranda yüksek bulundu fakat D-dimer / CRP oranları PTE ön tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü tanı koymada daha az değerli bulundu.

Anahtar Kelimeler: pulmoner emboli, D-dimer, CRP

IX. ABSTRACT

Relationship between CRP, D-dimer, D-dimer/CRP with clinical probability and diagnostic value in patients with suspected pulmonary embolism, Yunus Gönkan, MD., Dissertation, Hatay, 2020

Aim: It was planned to investigate the diagnostic values for PE by examining D-dimer, CRP, D dimer/CRP parameters of patients who underwent thorax CT angiography and/or lung scintigraphy with pre-diagnosis of pulmonary embolism. So it was thought that unnecessary thoracic CT Angiography could be reduced.

Methods: In our study, patients who applied to the Chest Diseases Outpatient Clinic of Hatay Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Medical Faculty Health Research and Application Hospital and who underwent thoracic CT Angiography and/or lung scintigraphy with the prediagnosis of pulmonary embolism and simultaneously studied D-dimer and crp examinations were evaluated. The efficiency and reliability of the Wells score and the combination of D-dimer, D-dimer/CRP and CRP in the pre-diagnosis of pulmonary embolism were evaluated.

Results: 79 patients with suspected pulmonary embolism were included. Results of tests comparing patients whose pulmonary embolism diagnosis was confirmed by objective tests and patients whose pulmonary embolism diagnosis was excepted; WELLS score, specificity of PTE diagnosis was found to be 100%, sensitivity of 41.3%, D-dimer sensitivity of 91.3%, specificity of 27.27%, CRP sensitivity of 84.7%, specificity of 42.4%. CRP rates were higher in patients with PTE. However, D-dimer/CRP ratio was found to have a diagnostic specificity of 56% and a sensitivity of 45%. ROC curve analysis, which gives the patients sensitivity and specificity together, was performed for the diagnosis of PTE of D-dimer/CRP values. Cutt off D-Dimer/ Crp ratio value = 119.5.

Conclusion: In our study, D-dimer and CRP ratios were found to be significantly higher in patients with PTE, but D-dimer/CRP ratios were found to be less valuable in the diagnosis of PTE sensitivity and specificity.

Keywords: pulmonary embolism, D-dimer, CRP

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE), genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir. PE ve DVT'nin genellikle birlikte olması sebebiyle, tanımlarken iki olayı da ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılabilir. PE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenabilir bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve gecikebilir. Pulmoner emboli hastalarının 2/3'ünde doğru tanı konulamadığı, bu hastalarda mortalite oranının %30'a kadar ulaşabildiği, zamanında tanı konulup, uygun profilaksi ve tedavi yapılan olgularda ise mortalitenin %3'e kadar düştüğü bildirilmiştir (1). Son yıllar da PE şüphesi duyulan hastalar da oluşturulan yeni tanı stratejileri ile birlikte erken tanı ve tedavi uygulamaları ile hastalığın mortalite oranı %30 dan %2-10 a kadar düşmüştür. Pulmoner emboli ölümcül seyreden bir hastalık olmasından dolayı tanı ve tedavi için klavuzlar oluşturulmuştur. PE tanısında Akciğer Grafisi, Elektrokardiyogram (EKG), Arter Kan Gazları, D-dimer, Akciğer Sintigrafisi, Spiral Bisayarlı Tomografi-Anjiyografi, Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Pulmoner Anjiyografi tetkikleri kullanılmaktadır. Spiral BT-Anjiyografi, pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmental düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve daha distalinde periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar.

C-reaktif protein (CRP) karaciğerde sentezlenen, enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda artan, yarı ömrü 4-6 saat olan bir akut-faz reaktanıdır. CRP tümör nekroz faktörü, interlökin 6 ve interlökin 1 sitokinlerinin uyarmasına bağlı olarak üretilir. D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. D-Dimer klinikte venöz tromboemboli (VTE) ve yaygın damar içi koagülopati tanısı ve takibinde kullanılmaktadır

Bu çalışma hastanemize başvuran hastalar içerisinde, PE ön tanısı ile toraks BTA ve/veya akciğer sintigrafisi çekilen hastaların D-dimer, CRP, D-dimer/CRP parametreleri incelenerek PE için tanısal değerlerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Trombüs oluşum mekanizmaları Virchow tarafından tanımlanmıştır. Bunlar hiperkoagülabilité, damar endotel hasarı ve venöz stazdır. Bu mekanizmaların birinin veya bir kaçının sonucunda venöz trombüs oluşur. Bu sıklıkla alt extremité derin venlerinde oluşur, bu nedenle derin ven trombozu olarak adlandırılır. Bu trombüslerden kopan parçaların (embolilerin) venöz sistem boyunca ilerleyerek ve sağ ventrikülü geçerek pulmoner arteri tıkamasına, pulmoner emboli denir. Pulmoner tromboemboli (PTE) ise, hem pulmoner artere derin venlerden gelen emboliyi, hemde pulmoner arterlerin kendisinde oluşan trombüsü içine alacak şekilde iki durumun birleşik adıdır. Venöz tromboemboli (VTE) ise hem pulmoner tromboemboli hem de derin ven trombozlarını kapsayan bir tanımlamadır.

2.2 Epidemiyoloji

Venöz tromboembolizmin (VTE) yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır (1,2). Kliniğin sessiz olduğu ve tanı konulamadan kaybedilen olgularda göz önüne alındığında yıllık insidansın bundan daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Venöz tromboembolizm riski, yaş ile beraber artar ve 80 yaşından sonra, 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir (3,4). Hamilelik ve oral kontraseptif kullanımı sebebiyle doğurgan yaş grubundaki kadınlarda daha sık rastlanmakla beraber, genel olarak her iki cinsiyette eşit olarak görülmektedir. Venöz tromboembolizmin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve özellikle kış aylarında ortaya çıktığı düşünülmektedir (5). Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşmektedir (6,7,8). Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğru orantılı olarak artar (9,10,11). VTE olgularının %5-23'ünde tedavi almasına rağmen nüks görülmektedir (12,13,14). Tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12. ay nüks riskinin en yüksek olduğu dönemdir (15).

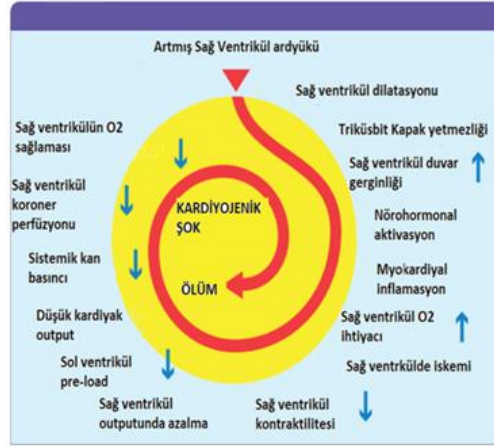
2.3 Fizyopatoloji

Akut PE hem dolaşım hem de gaz değişimini engeller. Akut basıncı aşırı yüklenmesine bağlı sağ ventrik ler (RV) yetmezliği, şiddetli PE'de birincil ölüm nedeni olarak kabul edilir. Pulmoner arter yatağının toplam kesit alanının $\geq$ % 30-50'si tromboemboli ile tıkalı ise pulmoner arter basıncı (PAP) artar (16). Tromboksan A2 ve serotonin salınımı ile ortaya çıkan PE kaynaklı vazokonstriksiyon, PE sonrası pulmoner vasküler direncin (PVR) ilk artışına katkıda bulunur (17). Etkilenen akciğer bölgesindeki anatomik obstrüksiyon ve hipoksik vazokonstriksiyon, PVR'de bir artışa ve arteriyel kompliyansa oransal bir azalmaya yol açar (18). PVR'deki ani artış, sağ ventrikül miyokardının kasılma özelliklerini Frank Starling mekanizması aracılığıyla değiştiren RV dilatasyonu ile sonuçlanır. RV basıncı ve hacmindeki artış duvar geriliminde ve miyosit gerilmesinde artışa neden olur RV'nin kasılma süresi uzarken, nörohumoral aktivasyon inotropik ve kronotropik stimülasyona yol açar. Sistemik vazokonstriksiyon ile birlikte, bu telafi edici mekanizmalar PAP'ı arttırır, tıkalı pulmoner vasküler yatak içinden akışı iyileştirir ve böylece sistemik kan basıncını geçici olarak stabilize eder. Bununla birlikte, önceden uyarlanma derecesi sınırlıdır.       koşullandırılmamış, ince duvarlı bir RV ortalama 40 mmHg'lik bir PAP  retemez. Sol ventrikülde (LV), RV kontraksiyon s resinin erken diyastol içine uzatılması, inter-ventrik ler septumun sola doğru eğilmesine yol açar (19). Ventriküllerin zaman uyumsuzluğu sağ dal bloğunun gelişimi ile daha da kötüleşebilir. Sonuç olarak, LV dolgusu erken diyastolde engellenir ve bu kalp debisinde bir azalmaya yol açabilir ve sistemik hipotansiyon ve hemodinamik instabiliteye katkıda bulunabilir (20). Yukarıda tarif edildiği gibi, PE'de aşırı nörohumoral aktivasyon, hem anormal RV duvar gerginliğinin hem de dolaşım şokunun sonucu olabilir. Akut PE'nin 48. saatine kadar olan süreçte ölen hastaların RV miyokardisinde büyük inflamatuvar hücre infiltratlarının bulunması, PE kaynaklı 'miyokardit' sonucunda ortaya çıkan yüksek düzeyde epinefrin ile açıklanabilir (21). Son olarak, miyokard hasarı biyobelirteçlerinin yüksek dolaşım seviyeleri ile olumsuz bir erken sonuç arasındaki ilişki RV iskemisinin PE'nin akut fazında patofizyolojik öneme sahip olduğunu göstermektedir (22,23). Her ne kadar RV enfarktüsü PE sonrası nadir olsa da, oksijen arzı ve talebi arasındaki dengesizliğin kardiyomiyositlere zarar vermesi ve kasılma kuvvetlerini daha da azaltması muhtemeldir. Sistemik hipotansiyon, bu süreçte kritik bir elementtir

ve aşırı yüklenen RV'ye koroner sürüş basıncında bozulmaya yol açar. Akut PE'nin RV miyokard ve dolaşım üzerindeki zararlı etkileri Şekil 1'de özetlenmiştir. PE'de solunum yetmezliği ağırlıklı olarak hemodinamik rahatsızlıkların bir sonucudur (24). Düşük kalp debisi, karışık venöz kanın desatürasyonuna neden olur. Tıkanmış pulmoner arterlerde azalmış akış bölgeleri, tıkanmamış pulmoner damarlar tarafından servis edilen kılcak yataкта taşma bölgeleri ile birleştiğinde hipoksemiye katkıda bulunan ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ile sonuçlanır. Hastaların yaklaşık üçte birinde, bir foramen ovale yoluyla sağdan sola şant, ekokardiyografi ile tespit edilebilir; bunun nedeni sağ atriyum (RA) ve sol atriyum arasındaki ters basınç gradyanıdır ve ciddi hipoksemiye ve paradoksal embolizasyon ve inme riskinde artışa neden olabilir(25). Son olarak, hemodinamiği etkilemeseler bile, küçük distal emboli, genellikle hafif olan hemoptizi, plörit ve plevral efüzyon ile sonuçlanan alveoler hemoraji alanları oluşturabilir. Bu klinik tabloya 'akciğer enfarktüsü' denir. Önceden var olan kardiyovasküler hastalığı olan hastalar hariç, gaz değişimi üzerindeki etkisi normalde hafiftir. Yukarıdaki patofizyolojik hususlar göz önüne alındığında, bozulmuş RV dolumu ve/veya azalmış RV akış çıkışından kaynaklanan sistemik tıkanıklık ile hızla ilerleyen bir sendrom olarak tanımlanan akut RV yetmezliği(26), akut PE'de klinik şiddetin ve sonucun kritik bir belirleyicisidir. Buna göre, klinik semptomlar ve RV yetmezliği ve hemodinamik instabilite belirtileri, erken (hastane içi veya 30 günlük) mortalite riskinin yüksek olduğunu göstermektedir.

2.4 Risk Faktörleri

Damar içi pıhtılaşmaya neden faktörler 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmış olup Virchow triadı olarak bilinen “1- Damarendotel hasarı, 2- Hiperkoagülabilité, 3- Staz” dır. VTE olgularının %75'inde, bu faktörden herhangi birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanmaktadır. PE, tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir (ikincil PE). İdiyopatik ya da uyarılmamış PE görülen hastaların oranı %20 olarak bildirilmiştir (27). PE için çevresel ve genetik risk faktörleri vardır; predispozan (risk) faktörlerin bir listesi Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir



Şekil 1. Akut PE'nin sağ ventrikül, miyokard ve dolaşım üzerindeki zararlı etkileri

PE, hasta ile ilişkili - genellikle kalıcı - risk faktörleri ile ortamla ilgili - genellikle geçici - risk faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak kabul edilir. Majör travma, cerrahi, alt ekstremitte kırıkları ve eklem replasmanları ve omurilik yaralanması PE için güçlü provoke edici faktörlerdir. PE riski farklı kanser türlerine göre değişir; (28,29) pankreas kanseri, hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, mide kanseri ve beyin kanseri en yüksek riski taşır (30,31). Ayrıca, kanser tüm nedenlere bağlı mortalite için güçlü bir risk faktörüdür (32). Östrojen içeren oral kontraseptif ajanlar yüksek PE riski ile ilişkilidir ve kontraseptif kullanımı üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen PE risk faktörüdür. Daha spesifik olarak, kombine oral kontraseptifler (hem bir östrojen hem de bir progestojen içerir) PE riskinde taban çizgisine göre yaklaşık iki ila altı kat artışla ilişkilidir (33).

Desogestrel veya gestoden gibi progestojenler içeren üçüncü nesil kombine oral kontraseptifler, levonorgestrel veya norgestrel gibi progestojenler içeren ikinci nesil kombine oral kontraseptiflerden daha yüksek bir PE riski ile ilişkilidir. Öte yandan, hormon salan intrauterin cihazlar ve sadece progesteron içeren bazı haplar (kontraseptif dozlarda kullanılır) PE riskinde önemli bir artış ile ilişkili değildir (34,35). Hormon replasman tedavisi alan menopoz sonrası kadınlarda PE riski kullanılan formülasyona bağlı olarak büyük ölçüde değişir (27). Enfeksiyon PE için yaygın bir

tetikleyicidir (36,37). Kan nakli ve eritropoez uyarıcı ajanlar da artmış PE riski ile ilişkilidir. Çocuklarda PE genellikle DVT ile ilişkilidir (38). VTE, kardiyovasküler hastalık sürekliliğinin bir parçası olarak görülebilir ve sigara kullanımı, obezite, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diyabet gibi yaygın risk faktörleri, özellikle ateroskleroz gibi arteriyel hastalık ile paylaşılır. Miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği PE riskini artırır (39,40). Aksine, PE'li hastalar daha sonraki miyokard enfarktüsü ve inme veya periferik arteriyel embolizasyon riskini artırır (41).

2.5 Pulmoner Embolide Klinik

2.5.1 Klinik Değerlendirme

Akut PE'nin klinik belirti ve semptomları spesifik değildir. Çoğu durumda, dispne, göğüs ağrısı, presenkop veya senkop veya hemoptizi olan bir hastada PE'den şüphelenilir (43,44,45). Hemodinamik instabilite, nadir fakat önemli bir klinik belirtidir. Senkop hemodinamik instabilite ve RV disfonksiyonu ile ilişkilidir (46). Bazı durumlarda, PE asemptomatik olabilir veya başka bir hastalığın tanısall çalışması sırasında tesadüfen bulunabilir. Dispne santral PE'de akut ve şiddetli olabilir; küçük periferik PE'de genellikle hafiftir ve geçici olabilir. Önceden var olan kalp yetmezliği veya akciğer hastalığı olan hastalarda, dispne artışı PE'nin tek belirtisi olabilir. Göğüs ağrısı PE'nin sık görülen bir semptomudur ve genellikle akciğer enfarktüsüne neden olan distal emboli nedeniyle plevral tahrişten kaynaklanır (47).

Santral PE'de, göğüs ağrısı tipik olarak RV iskemisini yansıtan ve akut koroner sendrom veya aort diseksiyonundan ayırıcı tanı gerektiren tipik bir anjina karakterine sahip olabilir. Semptomlara ek olarak, PE için predispozan faktörlerin bilgisi, mevcut predispozan faktörlerin sayısı hastalığın klinik olasılığını belirlemede önemlidir, ancak PE'li hastaların %40'ında predispozan faktör bulunmamaktadır (48). Hipoksemi siktir, ancak hastaların <%40'ında normal arteriyel oksijen doygunluğu (SaO₂) vardır ve % 20'sinde normal alveoler arteriyel oksijen gradyanı vardır. Hipokapni de sıklıkla akut dönemde görülür. Akciğer grafisi sıklıkla anormaldir ve bulguları genellikle PE'de spesifik olmasa da, diğer dispne veya göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için yararlı olabilir (49).

Tablo 1. Pulmoner Emboli için predispozan faktörler (36,42)

Güçlü risk faktörleri	Orta risk faktörleri	Zayıf risk faktörleri
Alt ekstremitte kırığı	Artroskopik diz cerrahisi	Yatak istirahati> 3 gün
Kalp yetmezliği veya çarpıntı nedeniyle hastaneye yatış (son 3 ay içinde)	Otoimmün hastalıklar	Oturma nedeniyle hareketsizlik
Kalça veya diz protezi	Kan transfüzyonu	İleri yaş
Major travma	Santral venöz katater	Laparoskopik cerrahi
Miyokard enfarktüsü	Kemoterapi	Obezite
Geçirilmiş pulmoner emboli	Konjestif kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği	Variköz venler
Omurilik yaralanması	Hormon replasman tedavisi	Gebelik
	In vitro fertilizasyon	Diyabetes mellitus
	Oral kontraseptif tedavi	Arterial hipertansiyon
	Doğum sonrası dönem	
	Enfeksiyon (HIV, pnömoni vb)	
	Enflamatuvar barsak hastalığı	
	Kanser	

Tablo 2. Pulmoner Emboli risk faktörleri

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Konjenital disfibrinojenemi	Alt ekstremitte kırığı
Antitrombin III eksikliği	Kalça veya diz replasmanı
Hiperhomosisteinemi	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Protein C eksikliği	Majör travma
Protrombin G20210A mutasyonu	Miyokard infarktüsü
Protein S eksikliği	Spinal kord yaralanması
Aktive Protein C rezistansı: (Faktör V Leiden)	İmmobilizasyon
Faktör VIII artışı	Konjestif kalp yetmezliği
Antikardiyolipin antikorları	Kemoterapi
Plazminojen eksikliği	Antifosfolipid sendromu
Faktör VII eksikliği	Kanser
	İnme
	Şişmanlık
	İleri yaş

V1-V4'de T dalgalarının tersine çevrilmesi, V1'de bir QR deseni, S1Q3T3 şablonu ve sağ dal bloğu genellikle daha şiddetli PE vakalarında bulunur (50) ; daha hafif vakalarda ise tek anormallik hastaların % 40'ında mevcut olan sinüs taşikardisi olabilir. Son olarak, atriyal aritmiler, en sık atriyal fibrilasyon, akut PE ile ilişkili olabilir

2.5.2 Klinik (ön test) olasılığının değerlendirilmesi

PE için predispozan faktörlerin varlığı ile semptomların ve klinik bulguların kombinasyonu, PE'den şüphelenilen hastaların farklı klinik veya ön test olasılığı kategorilerine sınıflandırılmasını sağlar. PE olasılığı sadece tanı testinin özelliklerine değil, aynı zamanda ön test olasılığına da bağlıdır. Bu PE için tüm tanı algoritmalarında önemli bir adımdır. Klinik değerlendirmenin önemi çeşitli büyük serilerde doğrulanmıştır (51,52). Klinik değerlendirme genellikle ayırıcı tanı için akciğer grafisi ve elektrokardiyogram (EKG) gibi yaygın testler içerir. Bununla birlikte, klinik değerlendirme standardizasyondan yoksun olduğundan, birkaç klinik tahmin kuralı geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanları Wells skorlaması (Tablo 3) (53) ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlamasıdır (Tablo 4). Her iki tahmin kuralı da klinik pratiğe geçişlerini artırmak amacıyla basitleştirilmiştir (54,55). Kullanılan tahmin kuralı ne olursa olsun, doğrulanmış PE'li hastaların % 10'u düşük olasılık kategorisinde, % 30'u orta olasılık kategorisinde ve % 65'i yüksek olasılık kategorisinde yer almaktadır (56). İki olasılıklı sınıflandırma kullanıldığında, PE tanısı kesinleşmiş hastaların oranı PE olası olmayan kategoride % 12 ve PE olası kategoride % 30'dur (56).

Tablo 3. Wells skorlaması

	Orijinal Versiyon	Basitleştirilmiş Versiyon
Geçirilmiş PTE veya DVT öyküsü	1,5	1
Kalp hızı	1,5	1
Son 4 hafta içerisinde cerrahi veya immobilizasyon öyküsü	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Kanser	1	1
DVT klinik bulguları	3	1
PTE dışında daha muhtemel alternatif tanı olmaması	3	1
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		

2.6 Laboratuvar İncelemeleri Ve Görüntüleme Yöntemleri

2.6.1 D-Dimer Testi

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (57,58). D-dimer düzeyleri, pıhtılaşma ve fibrinolizin aynı anda aktivasyonu nedeniyle akut tromboz varlığında plazmada yükselir. D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir ve normal bir D-dimer seviyesi akut PE veya DVT olasılığının düşük olduğunu gösterir. Öte yandan, yüksek D-dimer seviyelerinin pozitif prediktif değeri düşüktür ve D-dimer testi PE'nin

doğrulanması için yararlı değildir. D-dimer yüksekliği; kanser hastalarında (59,60) hastanede yatan hastalarda (61,62) şiddetli enfeksiyon veya enflamatuvar hastalıklarda ve hamilelik (63,64) sırasında sık görülür.

Tablo 4. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması

	Orjinal Versiyon	Basitleştirilmiş Versiyon
Aktif kanser varlığı	2	1
Bir ay içinde cerrahi veya ekstremite fraktürü öyküsü	2	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3	1
>65 yaş	1	1
Kalp hızı: 75-94/dakika	3	1
Kalp hızı: >95/dakika	5	2
Hemoptizi	2	1
Alt ekstremitede DVT'na bağlı tek taraflı şişlik ve ödem	4	1
Tek taraflı alt ekstremite ağrısı	3	1
Üç seviyeli skorlama		
Düşük olasılık	0-3	0-1
Orta olasılık	4-10	2-4
Yüksek olasılık	≥11	≥5

İki seviyeli skorlama	≥6	≥3
PTE muhtemel	0-5	0-2
PTE muhtemel değil		

PTE: Pulmoner tromboemboli

DVT: Derin ven trombozu

Bir dizi D-dimer testi mevcut olduğundan, klinisyenler kendi hastanelerinde kullanılan testin tanısal performansının farkında olmalıdır. D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (65). 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 (66-69). Bu testler arasında klasik lateks aglütinasyon

testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır (69). Eşik değeri 500 µg/L'dir.

Kantitatif enzime bağlı immünosorban testi (ELISA) veya ELISA'dan türetilen testlerin tanı hassasiyeti $\geq$ % 95'tir ve düşük veya orta klinik olasılığı bulunan hastalarda PE'yi dışlamak için kullanılabilir Acil serviste, negatif bir ELISA D-dimer, klinik olasılıkla birlikte, PE'den şüphelenilen hastaların % 30'undan daha fazlasında test yapmadan hastalığı dışlayabilir (70-72). Yapılan çalışmalarda, negatif test sonucu temelinde tedavi edilmeden bırakılan düşük veya orta klinik olasılığı olan hastalarda 3 aylık tromboembolik riskin $<$ % 1 olduğunu gösterilmiştir (73).

2.6.1.1 Yaşa göre ayarlanmış D-dimer cut off değeri

Şüpheli PE'deki D-dimerin özgüllüğü, 80 yaşın üzerindeki hastalarda yaşla birlikte sürekli olarak azalarak % 10'a düşer (74). Yaşa göre ayarlanmış cut-off değeri kullanımı, yaşlılarda D dimer testinin performansını artırabilir 3346 hastayı içeren yaşa göre ayarlanmış cut-off değerinin (yaşx10, 50 yaş üstü hastalarda) değerlendirildiği prospektif bir çalışma yapılmıştır (75). Yaşa göre ayarlanmış D-dimer değeri normal olan hastalara CTPA çekilmemiş, tedavi edilmeden 3 ay boyunca izlenmiştir. 75 yaşından büyük 766 hasta arasında 673'ü klinik olasılığı yüksek olmayan hastadan oluşmaktadır. Çalışmacılar yaşa göre ayarlanmış ("standart" 500 mg / L yerine) D-dimer cut-off değeri kullanımı PE'nin dışlanma oranını % 6,4'ten % 30'a çıkardığı saptamıştır. (75).

2.6.2 Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi

Multidetektör CTPA, PE'den şüphelenilen hastalarda pulmoner vaskülaritenin görüntülenmesinde tercih edilen yöntemdir. Pulmoner arterlerin subsegmental dallara kadar yeterli şekilde görüntülenmesini sağlar (76-78). Pulmoner Emboli Tanısı Üzerine Prospektif Araştırma (PIOPED) II çalışmasında, PE tanısında (çoğunlukla dört detektörlü) CTPA için % 83 duyarlılık ve % 96 özgüllük gözlemlenmiştir (79).

Santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir. PIOPED II ayrıca ön test klinik olasılığının çok de- dektörlü CTPA'nın prediktif değeri üzerindeki etkisini vurgulamıştır. Düşük veya orta düzeyde PE olasılığı olan hastalarda, negatif CTPA'nın PE için yüksek negatif pred- iktif değeri saptanmıştır (sırasıyla% 96 ve% 89). Ancak ön test olasılığı yüksekse negatif prediktif değeri sadece% 60 idi. Tersine, orta veya yüksek klinik olasılığı olan hastalarda CTPA'nın pozitif prediktif değeri yüksekti (% 92-96), ancak klinik olasılığı düşük olan hastalarda çok daha düşük (% 58) idi (79). Bu nedenle, klinisyenler klinik karar ve CTPA sonucu arasında uyumsuzluk durumunda daha fazla test yapmayı düşünmelidir. Mevcut veriler, negatif bir CTPA sonucunun, düşük veya orta klinik PE olasılığı olan hastalarda PE'nin dışlanması için yeterli bir kriter olduğunu göstermektedir. Öte yandan, negatif CTPA ve klinik olasılığı yüksek olan hastaların daha fazla araştırılması gerekip gerekmediği tartışmalıdır. PE tanısında CTPA ve diğer tetkiklerin kullanımına ilişkin başlıca güçlü yanlar, zayıf yanlar / sınırlamalar ve rady- asyon sorunları Tablo 5'te özetlenmiştir.

2.6.3 Pulmoner anjiyografi

Yıllarca akciğer anjiyografisi akut PE'nin teşhisi veya dışlanması için 'altın standart' idi, ancak artık daha az invaziv olan CTPA benzer teşhis doğruluğu sunduğu için nadiren kullanılmaktadır (80). Akut PE tanısı, bir dolum defekti veya pulmoner arter dalının amputasyonu olarak iki projeksiyonda trombüsün doğrudan kanıtına da- yanır (81). Sonraki arterlerde 1-2 mm kadar küçük trombüsler, dijital anjiyografi ile görselleştirilebilir, ancak bu seviyede gözlemciler arası önemli değişkenlik vardır (82,83).

Pulmoner anjiyografi risksiz değildir. 1111 hastayı kapsayan bir çalışmada, gi- rişimsel işleme bağlı mortalite % 0.5, majör ölümcül olmayan komplikasyonlar % 1 ve minör komplikasyonlar % 5 idi (84). Ölümünün çoğu hemodinamik instabilitesi olan veya solunum yetmezliği olan hastalarda görüldü.

2.6.4 Manyetik rezonans anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) PE'den şüphelenilen kişilerde bir süre kullanılmıştır. Bununla birlikte, büyük ölçekli çalışmaların sonuçları, bu tekniğin umut verici olmasına rağmen, düşük duyarlılığı, yüksek oranda sonuçsuz MRA taramaları ve çoğu acil durum ortamındaki düşük kullanılabilirliği nedeniyle klinik uygulamaya henüz hazır olmadığını göstermektedir (85,86).

2.6.5 Akciğer sintigrafisi

Planar ventilasyon / perfüzyon [V / Q (akciğer sintigrafisi)] taraması şüpheli PE için kullanılan bir tanı testidir. Perfüzyon taramaları ventilasyon çalışmaları ile birleştirilir, bunun için ksenon-133 gazı, kripton-81 gazı, teknetyum-99m etiketli aerosoller veya teknetyum-99m etiketli karbon mikropartikülleri (Technegas) kullanılabilir. Ventilasyon taramasının amacı özgülüğü arttırmaktır. Akut PE'de, hipoperfüzyon segmentlerinde ventilasyonun normal olması beklenir (mismatch). Daha düşük radyasyon ve kontrast madde içeren bir prosedür olan V / Q taraması, düşük klinik olasılığı ve normal bir göğüs röntgeni olan ayaktan hastalara, genç (özellikle kadın) hastalarda, hamile kadınlarda, kontrast madde kaynaklı anafilaksi öyküsü ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir (87).

Planar akciğer tarama sonuçları sıklıkla PIOPED çalışmasında belirlenen kriterlere göre sınıflandırılır (88). Bu kriterler tartışmaya açıktır ve gözden geçirilmiştir (89,90). Klinisyenlerle iletişimi kolaylaştırmak için üç katmanlı bir sınıflandırma tercih edilir: normal tarama (PE dışlanır), yüksek olasılıklı tarama (çoğu hastada PE tanısı olarak kabul edilir) ve tanısız olmayan tarama (91-93). Prospektif klinik sonuç çalışmaları, normal perfüzyon taraması olan hastalarda antikoagülan tedavi vermemenin güvenli olduğunu göstermiştir. Bu, V / Q taramasını CTPA ile karşılaştıran randomize bir çalışma ile doğrulandı (93). PIOPED II çalışmasından yapılan bir analiz, yüksek olasılıklı bir V / Q taramasının PE'yi doğrulayabileceğini öne sürdü, ancak diğer kaynaklar, yüksek olasılıklı bir akciğer taramasının pozitif prediktif değerinin, düşük klinik olasılığı olan hastalarda PE'yi doğrulamak için yeterli olmadığını düşündürmektedir (94,95). Tanısız olmayan taramaların sıklığının yüksek olması bu tetkikin

kullanılması için bir sınırlamadır, çünkü daha ileri tanı testlerinin kullanılması gerekmektedir.

Tablo 5. PE tanısında kullanılan tetkiklerin kullanımına ilişkin başlıca güçlü yanlar, zayıf yanlar/sınırlamalar ve radyasyon sorunları

	Güçlü yönler	Zayıf Yönler/sınırlamalar	Radyasyon sorunları
CTPA	•Çoğu merkezde 24 saat boyunca mevcut •Mükemmel doğruluk •Prospektif yönetim sonuç çalışmalarında güçlü validasyon •Kısa çekim süresi •PE dışlanırsa alternatif tanı sağlayabilir	•Radyasyona maruz kalma •İyot kontrastına maruz kalma (iyot alerjisi ve hipertiroidizmde sınırlı kullanım, Şiddetli böbrek yetmezliğinde kontrendikedir) •Kolay erişilebilirlik nedeniyle aşırı kullanım eğilimi	•Radyasyon etkili doz 3-10 mSv •Genç kadın meme dokusuna önemli radyasyon maruziyeti
Planar V/Q scan	•Neredeyse kontrendikasyon yok •Nispeten ucuz •Prospektif yönetim sonuç çalışmalarında güçlü validasyon	•Tüm merkezlerde mevcut değildir •Yorumlamada gözlemciler arası değişkenlik •Sonuçlar olasılık oranları olarak bildirildi •Vakaların% 50'sinde sonuçsuz •PE dışlanırsa alternatif tanı konamaz	•CTPA'dan daha düşük radyasyon, etkili doz 2 mSv
V/Q SPECT	•Neredeyse kontrendikasyon yok •Mevcut verilere göre yüksek doğruluk •İkili yorumlama ('PE var, PE yok')	•Tekniklerin değişkenliği •Tanı kriterlerinin değişkenliği •PE dışlanırsa alternatif tanı konamaz •Prospektif yönetim sonuç çalışmalarında validasyon yok	•CTPA'dan daha düşük radyasyon, etkili doz 2 mSv
Pulmoner anjiyografi	•Tarihsel altın standardı	•İnvazif girişim •Tüm merkezlerde mevcut değildir	•En yüksek radyasyon, etkili doz 10-20 mSv

CTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi V/Q: Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi mSv millisieverts PE: Pulmoner emboli SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

Bu sorunun üstesinden gelmek için, özellikle klinik olasılığın dahil edilmesi için çeşitli stratejiler önerilmiştir. Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISAPED) çalışmasında bu tetkikin CTPA dan daha az güvenilir olduğu sonucuna varıldı (94,96). Birçok çalışma, düşük dozlu CTPA'lı ya da CTPA olmayan tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntülemeye veri alımının, diyagnostik olmayan taramaların oranını% 0-5'e kadar düşürebileceğini göstermektedir(92,97-99). Bununla birlikte, SPECT'in doğruluğu hakkında rapor veren çoğu çalışma retrospektif tasarımları veya SPECT'in referans standardına dahil edilmesi ile sınırlıdır ve sadece bir çalışmada doğrulanmış bir teşhis algoritması kullanılmıştır (98,100-102).

SPECT için tanı kriterleri de çeşitlidir; çoğu çalışma PE'yi ventilasyon defekti olmadan bir veya iki subsegmental perfüzyon defekti olarak tanımlanmıştır, ancak bu kriterler nadiren klinik uygulamada kullanılır. SPECT tekniklerini doğrulamak için büyük ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. PE tanısında V / Q taraması ve V / Q SPECT kullanımı ile ilgili başlıca güçlü yanlar, zayıflıklar / sınırlamalar ve radyasyon sorunları Tablo 5'te özetlenmiştir.

2.6.6 Ekokardiyografi

Akut PE, ekokardiyografi ile tespit edilebilen RV aşırı yüklenmesine ve fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. RV'nin kendine özgü geometrisi göz önüne alındığında, RV boyutu veya fonksiyonu hakkında hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan bireysel bir ekokardiyografik parametre yoktur. Bu nedenle PE tanısı için ekokardiyografik kriterler çalışmalar arasında farklılık göstermiştir. Bildirilen% 40-50'lik negatif öngörme değeri nedeniyle, negatif bir sonuç PE'yi dışlayamaz (103,104). Öte yandan, akut PE yokluğunda RV aşırı yükü veya disfonksiyon belirtileri de bulunabilir ve eşlik eden kalp veya solunum yolu hastalığından kaynaklanabilir (105). Transtorasik ekokardiyografide (TTE) PE'li hastaların %25'inden daha fazlasında RV dilatasyonu bulunur ve bu hastalığın risk sınıflandırması için yararlıdır (106). Spesifik ekokardiyografik bulguların önceden var olan kardiyovasküler hastalık varlığında bile PE için yüksek pozitif prediktif değeri koruduğu bildirilmiştir. Ekokardiyografide diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının, $\geq 0,9$ olması mortalite için bağımsız bir risk

faktörü olarak bulunmuştur (107). Sağ ventrikül dilatasyonu, sola deviasyon ve septal duvarda paradoksal hareket, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, pulmoner hipertansiyon varlığı, sağ atriyumda mobil trombus varlığı patent foramen ovale varlığı, PE'li hastaların ekokardiyografilerinde gözlenebilecek değişikliklerdir (108).

2.6.7 Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Vakaların çoğunda PE, alt ekstremitelerde derin ven trombozundan (DVT) ve nadiren üst ekstremitte DVT'den kaynaklanır (çoğunlukla venöz kateterizasyondan sonra). Venografi kullanan bir çalışmada, PE'si kanıtlanmış hastaların% 70'inde DVT saptanmıştır (109). Günümüzde, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi (CUS), DVT tanısı için venografinin yerini almıştır. CUS proksimal semptomatik DVT için >% 90 duyarlılığa ve % 95 özgüllüğe sahiptir (110,111). CUS, PE'li hastaların% 30-50'sinde bir DVT gösterir (110-112), ve PE olduğundan şüphelenilen hastalarda proksimal DVT tespit edilmesi, daha fazla test yapılmadan antikoagülan tedavi başlamak için yeterli kabul edilir (113). Bununla birlikte, PE'nin proksimal bir DVT varlığı ile dolaylı olarak teyit edildiği hastalarda PE şiddeti ve erken ölüm riski için risk değerlendirmesi yapılmalıdır. DVT için doğrulanmış tek tanı kriteri, bir pıhtı varlığını gösteren komprese edilemeyen hipoekoik trombüstür. Pozitif proksimal CUS sonucunun PE için yüksek pozitif prediktif değeri vardır. Yapılan bazı meta-analizlerde CUS özgüllüğü (% 96) ve duyarlılığı (% 41) olarak bulunmuştur (113,114). CTPA kontrendikasyonları olan hastaların tanı stratejisinde CUS yararlı bir prosedürdür. Şüpheli PE'de pozitif proksimal CUS olasılığı, DVT belirti ve semptomları olan hastalarda asemptomatik hastalara göre daha yüksektir (110,111). Hemodinamik instabilite ve PE şüphesi ile acil servise başvuran hastalarda, venöz ultrasonun kardiyak ultrason ile kombinasyonu özgünlüğü daha da artırabilir. RV disfonksiyonu belirtileri olmayan bir ekokardiyogram ve normal venöz ultrason, yüksek (%96) negatif prediktif değere sahiptir (115).

2.6.8 Bilgisayarlı tomografi venografisi

CTPA kullanırken, aynı seans sırasında bacakların derin damarlarını görüntülemek mümkündür (116). Bununla birlikte, bu yaklaşım geniş çapta doğrulanmamıştır ve venöz görüntülemenin katma değeri sınırlıdır (120). Ayrıca, BT venografi kullanımı, artan radyasyon dozları ile ilişkilidir (117).

2.6.9 Arter Kan Gazları

Akut PTE'li hastaların çoğunda başlangıçta hipokapni, hipoksemi ve solunumsal alkaloz saptanır (118,119). Ancak solunumsal alkalozun pulmoner emboli dışında birçok durumda oluşabileceği unutulmamalıdır. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Hastaların % 20'sinde AKG ve gradiyent normal olabilir (118). Arteriyel kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da bir fikir verebilir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (120).

2.6.10 Pulmoner emboli için tanı testlerinin aşırı kullanılmasından kaçınmak

Dispne veya göğüs ağrısı olan her hastada PE aramak, yüksek maliyetlere ve gereksiz testlerin komplikasyonlarına yol açabilir. Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC), acil servis hastaları için klinik nedenlerle, PE'ye sahip olma olasılığı çok düşük olan ve tanısız çalışmanın başlatılmaması gereken hastaları seçmek amacıyla geliştirilmiştir (121). PE olmayışı ile önemli ölçüde ilişkili sekiz klinik değişken içerirler: yaş <50 yaş; nabız <100 atım / dakika; SaO₂>% 94; tek taraflı bacak şişmesi yok; hemoptizi yok; yakın zamanda travma veya ameliyat yok; VTE geçmişi yok; ve oral hormon kullanımı yok. Bir prospektif çalışmanın (122) ve randomize bir çalışmasının sonuçları (123), klinik olarak düşük olasılıklı olup PERC kuralının tüm kriterlerini karşılayan hastalarda PE'nin güvenli bir şekilde dışlanması desteklenmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmalarda PE'nin prevalansının düşük olması (122,123) sonuçların genelleştirilebilirliğini desteklememektedir.

2.7 Pulmoner Emboli Şiddetinin Ve Erken Ölüm Riskinin Değerlendirilmesi

Akut PE'li hastaların risk sınıflandırması uygun tedavi yönetim yaklaşımını belirlemek için zorunludur. Hemodinamik instabilite olmadan başvuran PE'li hasta grubunda, ileri risk sınıflandırması iki prognostik kriterin değerlendirilmesini gerektirir. 1) çoğunlukla RV disfonksiyonunun varlığı ile ilişkili PE şiddetinin klinik, görüntüleme ve laboratuvar göstergeleri, 2) komorbidite ve erken prognozu olumsuz yönde etkileyebilecek diğer durumlar.

2.7.1 Pulmoner Emboli Şiddetinin Klinik Parametreleri

RV dolumunda bozulma ve / veya azalmış RV akış hızından kaynaklanan sistemik tıkanıklık ile hızla ilerleyen bir sendrom olarak tanımlanan akut RV yetmezliği, akut PE'deki sonucun kritik bir belirleyicisidir (124). Taşikardi, düşük sistolik kan basıncı (KB), solunum yetmezliği (taşipne ve / veya düşük SaO₂) ve senkop, tek başına veya kombinasyon halinde, akut PE'de olumsuz kısa süreli prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

2.7.2 Sağ Ventrikül Boyutu Ve Fonksiyonunun Görüntülenmesi

2.7.2.1 Ekokardiyografi

RV / LV çap oranı ≥ 1.0 ve TAPSE < 16 mm, olumsuz prognozla ilişkinin en sık bildirildiği bulgulardır (125). Genel olarak, ekokardiyografide RV disfonksiyonuna dair kanıtlar, akut PE'li seçilmemiş hastaların $> \% 25$ 'inde bulunmaktadır (106). Sistematik incelemeler ve meta-analizler ekokardiyografide RV disfonksiyonunun, başvuru sırasında hemodinamik olarak stabil görünen hastalarda kısa süreli mortalite riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (126,127), ancak bir metaanalizde PE ile ilişkili ölüm için genel pozitif prediktif değeri düşük bulunmuştur ($< \% 10$) (126). Bu zayıflık kısmen ekokardiyografik parametrelerin standartlaştırılmasının zor olduğu gerçeğiyle ilgilidir (125,126). Bununla birlikte, RV'nin morfolojisi ve fonksiyonunun ekokardiyografik değerlendirmesi, klinik uygulamada akut PE'li

normotansif hastaların prognostik değeri için yaygın olarak değerli bir araç olarak kabul edilmektedir. RV disfonksiyonuna ek olarak, ekokardiyografi, bir patent foramen ovale ve sağ kalp trombusunun varlığı ile sağdan sola şantın tanımlanmasını sağlayabilir; bunların her ikisi de akut PE'li hastalarda artan mortalite ile ilişkilidir (25, 128). Patent foramen ovale ayrıca akut PE ve RV disfonksiyonu olan hastalarda paradoksal emboli nedeniyle iskemik inme riskini artırır (129,130).

2.7.2.2 Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi

BT anjiyografi ile kalbin dört odacık görünümü RV fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olarak RV genişlemesini (enine veya dört odacık görünümünde ölçülen RV uç diyastolik çapı ve RV / LV oranı) tespit edebilir. Büyümüş bir RV'nin prognostik değeri, 457 hasta ile yapılan prospektif çok merkezli bir kohort çalışmasının sonuçlarıyla desteklenmektedir (131). Bu çalışmada, RV genişlemesi (RV / LV oranı ≥ 0.9 olarak tanımlanmıştır), hem PE'li genel popülasyonda hem de hemodinamik olarak stabil hastalarda olumsuz bir hastane dışı sonucun bağımsız bir öngörücüsü olarak saptanmıştır. RV boyutu ve RV / LV oranı dışında BT, kalp odalarının volumetrik analizine ve inferior vena kava (IVC) kontrast reflü değerlendirmesine dayanarak daha ileri prognostik bilgi sağlayabilir.

2.7.3 Laboratuvar biyobelirteçleri

2.7.3.1 Miyokardiyal hasar belirteçleri

Başvuru sırasında yükselmiş plazma troponin konsantrasyonları PE'nin akut fazında daha kötü prognoz ile ilişkili olabilir. Kardiyak troponin I veya T yükselmesi normal sınırların üzerindeki konsantrasyonlar olarak tanımlanır ve eşik değerler kullanılan tahlile bağlıdır (132). Akut PE'li hastaların % 30'unda (konvansiyonel testler kullanarak) (132,133) ve % 60'ında (yüksek hassasiyetli testler kullanarak) (134,135) kalp troponin I veya T konsantrasyonları yükselmiştir. Bir meta-analiz, yüksek troponin konsantrasyonlarının, hem seçilmemiş hastalarda hem de başvuru sırasında hemodinamik olarak stabil olanlarda mortalite riskinde artış ile ilişkili

olduğunu göstermiştir (133). Kendi başlarına, artan dolaşımdaki kardiyak troponin seviyeleri, akut PE'li normotansif hastalarda nispeten düşük özgüllüğe ve erken mortalite için pozitif prediktif değere sahiptir. Miyokard hasarının erken ve hassas bir belirteci olan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), hem seçilmemiş (136,137) hem de normotansif hastalarda akut PE'de prognostik bilgi sağlar (138,139).

2.7.3.2 Sağ ventrikül disfonksiyonu belirteçleri

Akut PE'ye bağlı RV basıncı aşırı yüklenmesi, B tipi natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal (NT) -proBNP'nin salınmasına yol açan artmış miyokardiyal gerilmeyle ilişkilidir. Bu nedenle, natriüretik peptitlerin plazma seviyeleri, akut PE'deki RV disfonksiyonunun ve hemodinamik uzlaşmanın şiddetini yansıtır (140). Kardiyak troponinlere benzer şekilde, yüksek BNP veya NTproBNP konsantrasyonları, PE'li normotansif hastalarda düşük özgüllüğe ve pozitif prediktif değere (erken mortalite için) sahiptir (141).

2.7.3.3 Diğer laboratuvar biyobelirteçleri

Laktat, doku oksijen arzı ve talebi arasındaki dengesizliğin ve sonuç olarak açık veya yakın hemodinamik bozukluğa sahip şiddetli PE'nin bir belirtecidir. Yüksek arteriyel plazma düzeyleri ≥ 2 mmol / L, hem seçilmemiş hem de başlangıçta normotansif PE hastalarında PE ile ilişkili komplikasyonları öngörür (142-144). Yüksek serum kreatinin düzeyleri ve azalmış (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon hızı, akut PE'de 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir (145). Her ikisi de akut böbrek hasarını gösteren artmış nötrofil jelatinaza bağlı lipokalin ve sistatin C de prognostik değerlerdir (146). Akut PE'li 18166 hastayı araştıran yeni bir meta-analiz, hiponatreminin hastane içi mortaliteyi öngördüğünü bulmuştur (147). Copeptin'in akut PE'li hastaların risk sınıflandırması için yararlı olduğu bildirilmiştir (148,149). 268 normotansif PE hastasını araştıran tek bir derivasyon çalışmasında, kopeptin seviyeleri ≥ 24 pmol / L, 5.4 kat artmış yan sonuç riski ile ilişkilendirilmiştir (150).

2.7.4 Ağırlaştırıcı koşulların ve komorbiditenin akut pulmoner emboli risk değerlendirmesine entegrasyonu

Doğrudan PE şiddeti ve PE ile ilişkili erken ölümle bağlantılı klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularına ek olarak, hastanın erken mortalite riskini sonucunu değerlendirmek için ağırlaştırıcı koşullar ve komorbidite ile ilgili temel parametreler gereklidir. PE şiddeti ve komorbiditeyi birleştiren klinik skordardan, Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) (Tablo 6) bugüne kadar en kapsamlı olarak onaylanan skordur (151-154). PESI'nin temel gücü, 30 günlük mortalite için düşük risk altındaki hastaların güvenilir bir şekilde tanımlanmasında yatmaktadır (PESI sınıf I ve II). Bir randomize çalışmada, akut PE'nin evde tedavisi için temel dahil etme kriteri olarak düşük bir PESI kullanılmıştır. 11 farklı ağırlıklı değişken içeren orijinal PESI'nin karmaşıklığı göz önüne alındığında, basitleştirilmiş bir versiyon (sPESI; Tablo 6) geliştirilmiştir (155-157).

Tablo 6. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) ve sPESİ

Parametreler	Orijinal versiyon (PESI)	Basitleştirilmiş versiyon (sPESİ)
Yaş	Yaş/yıl	1 (Yaş>80)
Nabız ≥ 110 /dakika	+20	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1
Kr. akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	+20	
Vücut ısı	+20	
Sistolik kan basıncı	+30	1
Arteriyel O ₂ satürasyonu	+20	1
Mental durum değişikliği	+60	

PESI'nin orijinal versiyonunda olduğu gibi, sPESI'nin gücü 30 günlük mortalite riski düşük olan hastaların güvenilir bir şekilde tanımlanmasında yatmaktadır. sPESI'nin prognostik performansı gözlemsel kohort çalışmalarında doğrulanmıştır, ancak bu indeks henüz düşük riskli PE hastalarının terapötik yönetimini yönlendirmek için prospektif olarak kullanılmamıştır.

PESİ sınıflamasında ≤ 65 puan sınıf I olarak kabul edilmekte ve bu sınıfta 30 günlük mortalite riski % 0-1.6 arasındadır (çok düşük)

66-85 puan sınıf II olarak kabul edilmekte ve bu sınıfta 30 günlük mortalite riski % 1.7-3.5% arasındadır (düşük)

86-105 puan sınıf III olarak kabul edilmekte ve bu sınıfta 30 günlük mortalite riski % 3.2-7.1 arasındadır (orta)

106-125 puan sınıf IV olarak kabul edilmekte ve bu sınıfta 30 günlük mortalite riski % 4.0-11 arasındadır (yüksek)

>125 puan sınıf V olarak kabul edilmekte ve bu sınıfta 30 günlük mortalite riski % 10.0-24.5 arasındadır (çok yüksek)

sPESİ sınıflamasında ise 0 puan 30 günlük mortalite riski % 1.0, ≥ 1 puan 30 günlük mortalite riski ise % 10.9 dur.

2.7.5 Prognostik değerlendirme stratejisi

PE şiddetinin sınıflandırılması ve erken (hastane içi veya 30 günlük) ölüm riski Tablo 7'de özetlenmiştir. Akut PE'nin risk değerlendirmesi, hastalığın şüphesi ve teşhis çalışmasının başlatılmasıyla başlar. Bu erken aşamada, yüksek riskli PE'li (şüpheli) hastaları tanımlamak önemlidir. Yüksek riskli PE hastalarında acil tedavi kararları için kardiyak troponinler veya natriüretik peptitler gibi laboratuvar biyobelirteçlerinin test edilmesi gerekli değildir. PESİ - orijinal veya basitleştirilmiş haliyle - akut PE bölümünün şiddetinin temel göstergelerini ağırlaştırıcı koşullarla ve hastanın komorbiditesiyle birleştirdiğinden bugüne kadar en yaygın olarak onaylanmış ve en yaygın olarak kullanılan klinik skordur. Ekokardiyografi veya CTPA'da RV'nin normal görüldüğü ve / veya normal kardiyak biyobelirteç seviyeleri olan hastalar orta düşük risk kategorisine girer. Alternatif bir yaklaşım olarak, PE epizodunun şiddetini yarı kantitatif olarak değerlendirmek ve orta-düşük-riskli PE'yi ayırt etmek için klinik, görüntüleme ve laboratuvar parametrelerini birleştiren başka prognostik skorların kullanılması düşünülebilir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, PESİ I-II veya sPESİ 0 bazında 'düşük riskli' PE'li toplam 3295 hastayla 21 kohort çalışması yer

almıştır (158). Genel olarak,% 34'ünde ekokardiyografi veya CTPA'da RV dis-fonksiyonu belirtileri olduğu bildirilmiştir. Yüksek kardiyak troponin düzeyleri, karşılaştırılabilir büyüklükte bir risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (158).

Tablo 7. PE şiddetinin ve erken (hastane içi veya 30 günlük) ölüm riskinin değerlendirilmesi

Erken ölüm riski	Risk göstergeleri			
	Hemodinamik instabilite	PE şiddeti ve / veya komorbiditenin klinik parametreleri: PESI sınıf III – V veya sPESI ≥1	TTE veya CTPA'da RV dis-fonksiyonu	Yüksek kardiyak troponin seviyeleri
Yüksek	+	+	+	+
(orta-yüksek)	-	+	+	+
(orta –düşük)	-	+	Biri (veya hiçbiri) pozitif	
Düşük	-	-	-	Değerlendirme isteğe bağlı; değerlendirilirse negatif

CTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi TTE: Transtorasik ekokardiyografi
RV: Sağ ventrikül PESI: Pulmoner emboli şiddet indeksi sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi

2.8 Tani Ve Tedavi Stratejileri

2.8.1 Tanı Stratejileri

PE tanısı için çeşitli klinik değerlendirmeler, plazma D-dimer ölçümleri ve görüntüleme testlerinin kombinasyonları önerilmiştir. Bu stratejiler acil serviste veya hastanede yatışları sırasında (70,112,159,160), ve son zamanlarda birinci basamakta şüpheli PE ile başvuran hastalarda test edilmiştir (135). Antikoagülasyonun ilk aşamada verilmesinin geciktirilmesi VTE epizodlarının sayısında önemli bir artış ve 3 aylık takipte ani kardiyak ölüm ile ilişkilendirildi (161). Hemodinamik instabilitesi olan ve olmayan şüpheli PE için en basit tanı algoritmaları sırasıyla Şekil 2 ve 3'te

sunulmaktadır. Bununla birlikte, şüpheli PE için teşhis yaklaşımının, çeşitli hastanelerdeki ve klinik ortamlardaki spesifik testlerin mevcudiyetine ve uzmanlığına bağlı olarak değişebileceği kabul edilmektedir.

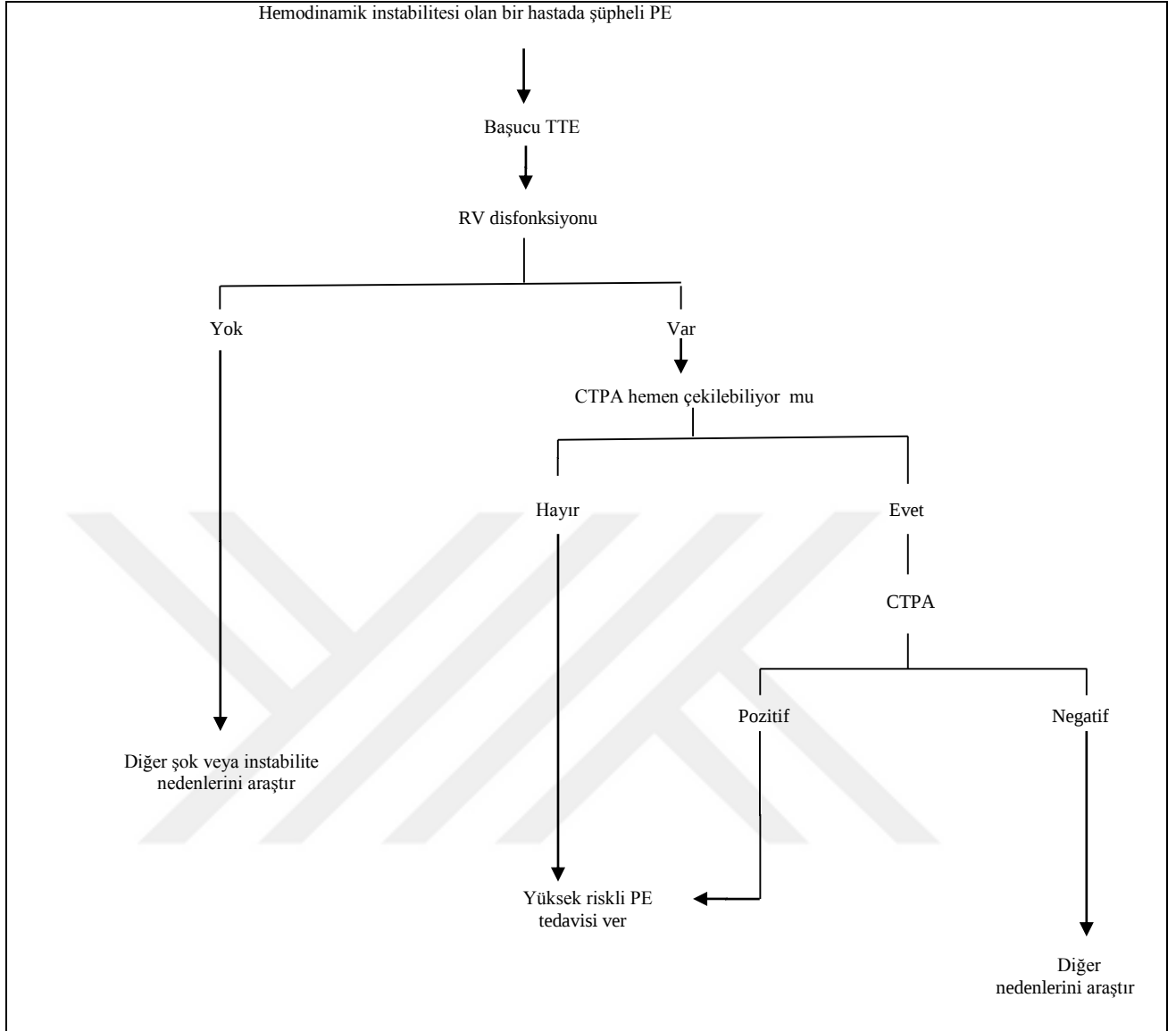
2.8.1.1 Hemodinamik instabilitesi olan bir hastada şüpheli PE

Önerilen strateji Şekil 2'de gösterilmektedir. Klinik olasılık genellikle yüksektir ve ayırıcı tanı kardiyak tamponad, akut koroner sendrom, aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu ve hipovolemiyi içerir. Bu durumda en yararlı ilk test, akut RV disfonksiyonu kanıtı verecek başucu TTE'dir. İnstabil bir hastada, RV disfonksiyonunun ekokardiyografik kanıtı, daha fazla test yapılmadan tedavi verilmesi için yeterlidir. Bu karar sağ kalp trombusünün (nadir) görüntülenmesi ile güçlendirilebilir (162,163). Yardımcı başucu görüntüleme testleri, pulmoner arterde ve ana dallarında, özellikle RV disfonksiyonu olan hastalarda trombusün doğrudan görüntülenmesine izin verebilecek transözofageal ekokardiyografiyi (TOE) içerir. Hipoksemik hastalarda TOE dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Ayrıca, başucu CUS proksimal DVT'yi tespit edebilir. Hasta destekleyici tedavi kullanılarak stabilize edilir edilmez, BT anjiyografi ile tanı kesinleştirilmelidir.

2.8.1.2 Hemodinamik instabilitesi olmayan bir hastada şüpheli PE

2.8.1.2.1 Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografiye dayanan strateji

CTPA'ya dayanan önerilen strateji Şekil 3'te gösterilmiştir. Acil servise başvuran hastalarda, plazma D-dimer ölçümü klinik olasılığın değerlendirilmesinden sonraki mantıklı ilk adımdır ve ayaktan hastaların % 30'unda PE'nin dışlanmasını sağlar. D-dimer, yüksek klinik PE olasılığı olan hastalarda, bu popülasyondaki düşük negatif prediktif değer nedeniyle ölçülmemelidir (164). Hastanede yatan hastalarda daha az yararlıdır. Çoğu merkezde, çok dedektörlü CTPA, yüksek D-dimer düzeyi olan hastalarda ikinci basamak testi ve yüksek klinik PE olasılığı olan hastalarda ilk basamak testidir.



Şekil 2. Hemodinamik instabilitesi olan şüpheli PE için tanı algoritması

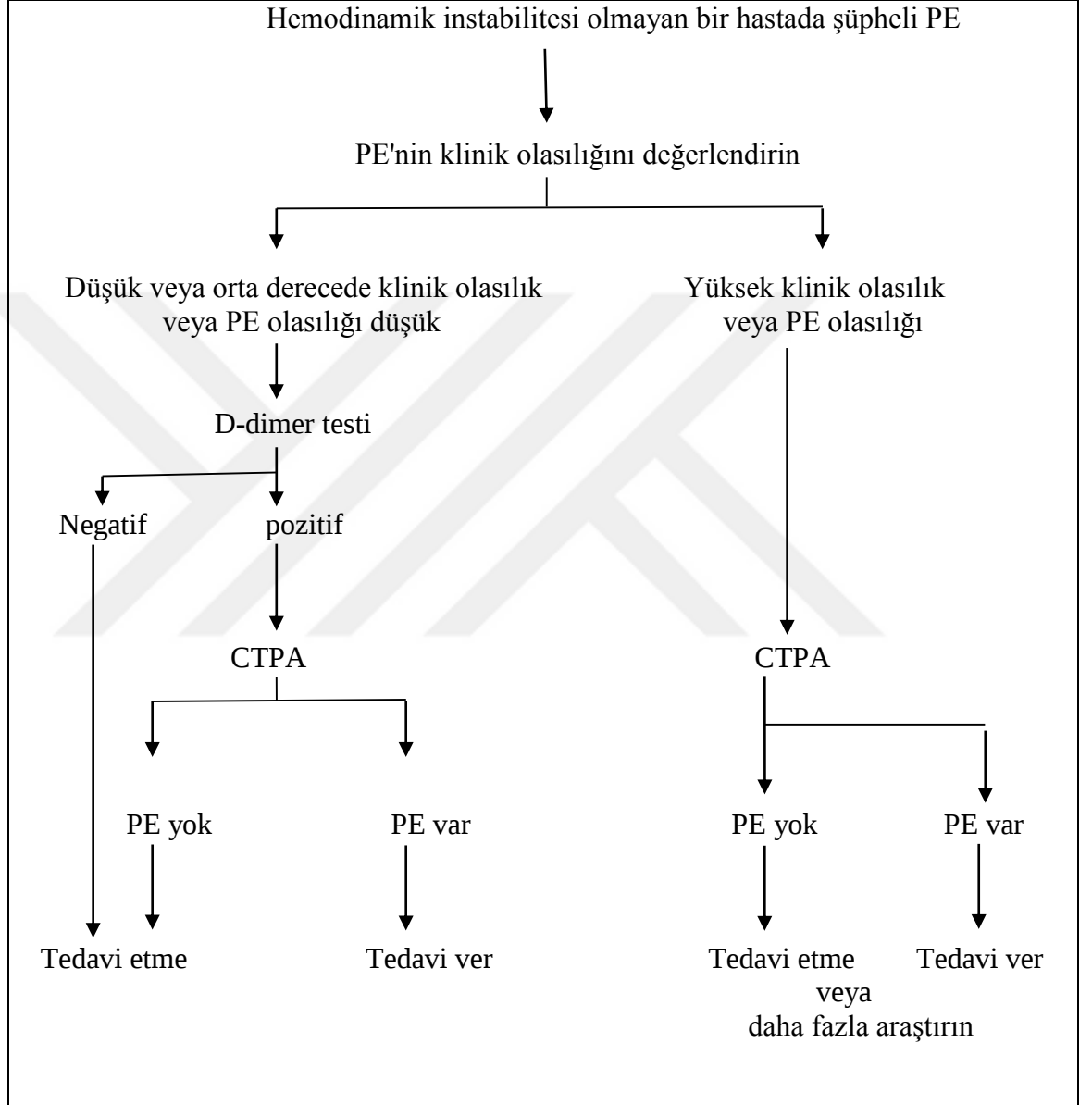
TTE: Transtorasik ekokardiyografi CTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

PE: Pulmoner emboli, RV: Sağ ventrikül

Klinik PE olasılığı yüksek olan hastalarda yanlış negatif CTPA sonuçları bildirilmiştir; ancak bu tür vakalar seyrek görülür ve bu hastalarda 3 aylık tromboembolik risk düşüktür (159).

2.8.1.2.2 Ventilasyon / perfüzyon sintigrafisine dayanan strateji

V / Q sintigrafisinin kolayca mevcut olduğu hastanelerde, yüksek bir D-dimer ve CTPA'ya kontrendikasyon olan hastalar için geçerli bir seçenektir.



Şekil 3. Hemodinamik instabilitesi olmayan şüpheli PE için tanı algoritması

PE: Pulmoner emboli CTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

Ayrıca, özellikle genç hastalarda ve toraks BT'nin yaşam boyu meme kanseri riskini artırabileceği kadın hastalarda gereksiz radyasyondan kaçınmak için CTPA'ya

göre V / Q sintigrafisi tercih edilebilir (165). V/Q akciğer sintigrafisi, PE'den şüphelenilen acil servis hastalarının% 30-50'sinde tanısaldır (normal veya yüksek olasılık bulguları ile) (93,81,166). Normal göğüs röntgeni olan hastalarda diagnostik V/Q taramaları oranı daha yüksektir ve bu, lokal kullanılabilirliğe bağlı olarak genç hastalarda PE için ilk basamak görüntüleme testi olarak bir V/Q taramasının kullanımını destekleyebilir (167). Bu nedenle, tanısız olmayan akciğer taraması ve düşük klinik PE olasılığı olan hastalar düşük bir doğrulanmış PE prevalansına sahiptir ve bu kombinasyonun negatif prediktif değeri, alt ekstremité CUS'sinde bir DVT'nin olmamasıyla daha da artar. Klinik PE olasılığı düşük olan bir hastadan yüksek olasılıklı bir akciğer taraması elde edilirse, diğer testlerle doğrulama düşünülmelidir.

2.8.2 Farklı Risk Grubundaki Hastalarda Tedavi Stratejileri

2.8.2.1 Yüksek riskli pulmoner emboli için acil tedavi

Akut PE de riske göre ayarlanmış tedavi yaklaşımı algoritması Şekil 4'te gösterilmektedir. Çoğu durumda sistemik trombolitik, yüksek riskli PE'li hastalar için tercih edilen tedavidir. Cerrahi pulmoner embolektomi veya perkütan katetere yönelik tedavi, bu yöntemlerden herhangi birinin uzmanlığı ve uygun kaynakların yerinde bulunması durumunda trombolitik kontrendikasyonları olan hastalarda alternatif tedavi seçenekleridir. Trombolitik tedavisini ve hemodinamik stabilizasyonu takiben, yüksek riskli PE'den iyileşen hastalar parenteralden oral antikoagülasyona geçebilir.

2.8.2.2 Orta riskli pulmoner emboli tedavisi

Hemodinamik bozukluk vermeyen akut PE vakalarının çoğu için, parenteral veya oral antikoagülasyon (trombolitik olmadan) yeterli tedavidir. Şekil 4'te gösterildiği gibi, PE ile ilişkili riskin en az bir göstergesi olan veya ağırlaştırıcı koşullar veya komorbidite gösteren normotansif hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Bu grupta, ekokardiyografi veya CTPA'da RV disfonksiyonu bulguları ve troponin testi pozitif olan hastalar, erken hemodinamik dekompanseasyon ve dolaşım bozukluğu riski nedeniyle ilk

saatler veya gün boyunca izlenmelidir (168). Yaşamı tehdit eden kanama komplikasyonları riski nedeni ile bu hastalara trombolitik tedavi rutinde önerilmez (168). Hemodinamik instabilite bulguları geliştiren hastalarda trombolitik tedavisi veya alternatif olarak cerrahi embolektomi veya perkütan kateter tedavileri düşünülmelidir. Orta yüksek riskli PE'li hastaları ilk 2-3 gün boyunca düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) antikoagülasyonunda bırakmak ve oral antikoagülasyona geçmeden önce stabil kaldıklarından emin olmak makul görünmektedir.

2.8.2.3 Düşük riskli pulmoner emboli yönetimi: erken taburculuk ve evde tedavi için triyaj

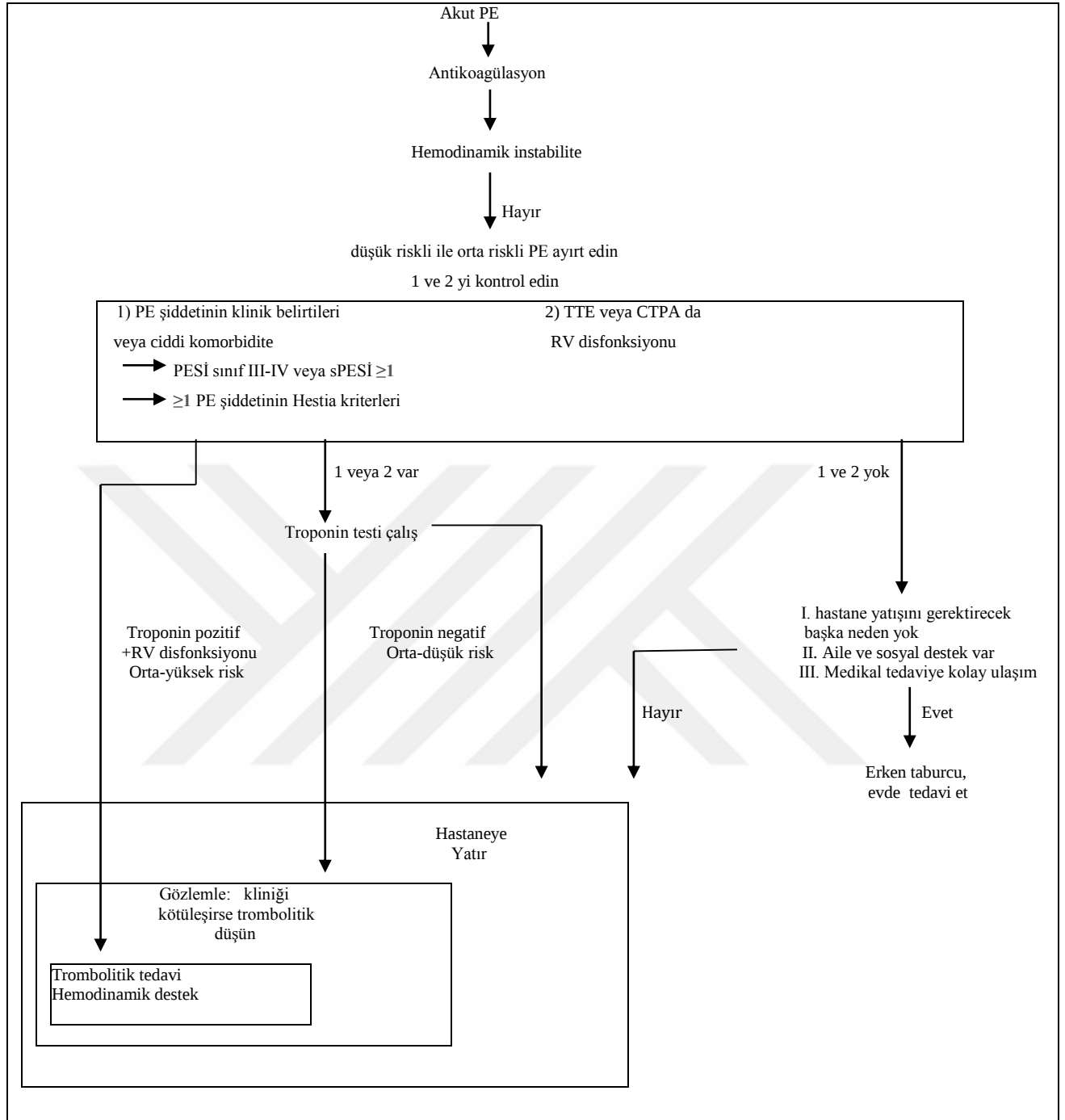
Genel bir kural olarak, akut PE'li bir hastanın erken taburcu edilmesi ve evde antikoagülan tedavisinin devam etmesi, üç kriter yerine getirilirse düşünülmelidir: 1) PE ile ilişkili erken ölüm veya ciddi komplikasyon riski düşük olması, 2) hastaneye yatırılmayı zorunlu kılacak ciddi bir komorbidite veya ağırlaştırıcı koşulların olmaması, 3) Hastanın (öngörülen) uyumu ve sağlık sistemi ve sosyal altyapı tarafından sunulan olasılıklar göz önünde bulundurularak uygun ayakta tedavi ve antikoagülan tedavi sağlanabilir. PE şiddeti, komorbidite ve evde tedavinin fizibilitesini entegre ederler. Bir veya daha fazla sorunun cevabı "evet" ise, hasta erken taburcu edilemez. Evde tedavi adaylarını seçmek için bu kriterleri kullanan tek kollu bir yönetim çalışmasında, 24 saat içinde taburcu edilen akut PE'li hastalarda 3 aylık tekrarlayan VTE oranı % 2.0 (% 0.8-4.3) idi (169). PESI ve basitleştirilmiş formu olan sPESI (Tablo 4), toplam 30 günlük mortalitenin değerlendirilmesine PE şiddeti ve komorbiditenin klinik parametrelerini de entegre eder.

2.9 Tedavi yaklaşımı

2.9.1 Hemodinamik ve solunum desteği

2.9.1.1 Oksijen tedavisi ve ventilasyon

Hipoksemi, şiddetli PE'nin özelliklerinden biridir ve çoğunlukla ventilasyon ve perfüzyon arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır.



Şekil 4. Akut PE de riske göre ayarlanmış tedavi yaklaşımı algoritması

PE: Pulmoner emboli RV: Sağ ventrikül TTE: Transtorasik ekokardiyografi CTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi PESI: Pulmoner emboli şiddet indeksi

Oksijen desteği PE olan ve SaO₂ <% 90 olan hastalarda endikedir. Geleneksel oksijen takviyesine dirençli şiddetli hipoksemi / solunum yetmezliği olan hastalarda

patent foramen ovale veya atriyal septal defekt yoluyla sağdan sola şant düşünölmelidir (25).

Oksijen desteği verilirken nazal kanöl, (170,171) oronazal maske veya aşırı instabilite (kardiyak arrest vb.) durumunda mekanik ventilasyon (invaziv olmayan veya invaziv) dahil olmak üzere daha ileri oksijenasyon teknikleri de dikkate alınmalıdır. RV yetmezliği olan hastalar sıklıkla hipotansiftir veya anestezi indüksiyonu, entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon sırasında ciddi hipotansiyon gelişimine karşı oldukça hassastırlar. Sonuç olarak, entübasyon sadece hasta invaziv olmayan ventilasyonu tolere edemiyorsa veya non invaziv yöntemlerle hipoksemi düzelmiyorsa ve derinleşiyorsa yapılmalıdır. Mümkün olduğunda, yüksek akımlı burun kanölünden invaziv olmayan ventilasyon veya oksijenasyon tercih edilmelidir; mekanik ventilasyon kullanılıyorsa, hemodinamik yan etkilerine dikkat edilmelidir. Özellikle, mekanik ventilasyon ile indüklenen pozitif intratorasik basınç, yüksek riskli PE hastalarında RV yetmezliğine bağlı olarak venöz dönüşü azaltabilir ve düşük CO'yi daha da kötüleştirir; bu nedenle pozitif ekspirasyon sonu basıncı dikkatle uygulanmalıdır. İnspiratuar sonu plato basıncını <30 cm H₂O tutmak için yağsız vücut ağırlığına göre yaklaşık 6 mL / kg tidal volum kullanılmalıdır. Entübasyon gerekiyorsa, indüksiyon için hipotansiyona neden olabilecek anestezik ilaçlardan kaçınılmalıdır.

2.9.1.2 Akut sağ ventriköl yetmezliğinin farmakolojik tedavisi

Akut RV yetmezliği, yüksek riskli PE'li hastalarda önde gelen ölüm nedenidir. Akut PE'li hastalarda santral venöz basınç düşükse, ≤500 ml sıvı verilebilir (172). Bununla birlikte, hacim yükleme RV'i aşırı yükleme potansiyeline sahiptir ve sonuçta sistemik CO'da bir azalmaya neden olabilir (173). Deneysel çalışmalar, agresif hacim genişlemesinin hiçbir faydası olmadığını ve RV fonksiyonunu daha da kötüleştirilebileceğini düşündürmektedir (174). Sıvı desteği verilmesi gerektiğinde dikkatli hacim yükleme yapılmalıdır. Farmakolojik, cerrahi veya girişimsel reperfüzyon tedavisine paralel olarak vazopresör kullanımı genellikle gerekli olabilir. Norepinefrin, PVR'de bir değişikliğe neden olmadan ventriköler sistolik etkileşim ve koroner perfüzyonda bir iyileşme sağlayarak sistemik hemodinamiği iyileştirir(174).

Ancak norepinefrin kullanımı kardiyojenik şoktaki hastalar ile sınırlıdır. Küçük bir serinin sonuçlarına dayanarak, PE, düşük kardiyak indeksi ve normal BP'li hastalar için dobutamin kullanımı düşünülebilir. Bununla birlikte, kardiyak indeksin yükseltilmesi ventilasyon / perfüzyon uyumsuzluğunu arttırabilir (175). Levosimendan kullanımının klinik yarar kanıtı mevcut değildir. Vazodilatörler PAP ve PVR'yi azaltır, ancak sistemik [intravenöz (i.v.)] uygulamadan sonra hipotansiyon ve sistemik hipoperfüzyonu kötüleştirebilirler. Küçük klinik çalışmalar, nitrik oksidin inhalasyonunun PE'li hastaların hemodinamik durumunu ve gaz değişimini iyileştirebileceğini öne sürmüş olsa da (176-178), klinik etkinliği veya güvenliği için hiçbir kanıt yoktur (179).

2.9.1.3 Mekanik dolaşım desteği ve oksijenasyon

Mekanik kardiyopulmoner desteğin, çoğunlukla venoarteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ile geçici kullanımı, yüksek riskli PE'li dolaşım kollapsı olan veya kardiyak arrest olan hastalarda yardımcı olabilir. Kritik hastaların hayatta kalması bir dizi vaka serisinde tanımlanmıştır (180-185), ancak bugüne kadar bu cihazların yüksek riskli PE ortamında etkinliğini ve güvenliğini test eden hiçbir randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. ECMO'nun kısa süreler için kullanımı bile yüksek bir komplikasyon insidansı ile ilişkilidir ve sonuçlar, merkezin deneyimine ve hasta seçimine bağlıdır. Özellikle trombolitik uygulanan hastalarda kanama riski göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüzde, ECMO'nun antikoagülasyon ile bağımsız bir teknik olarak kullanımı tartışmalıdır (180,185) ve cerrahi embolektomi gibi ek tedaviler düşünülmelidir.

2.9.1.4 Kardiyak arrestte ileri yaşam desteği

Akut PE, kardiyak arrestin ayırıcı tanısının bir parçasıdır. Muhtemel akut PE'nin neden olduğu kardiyak arrestte, ileri yaşam desteği için güncel kılavuzlara uyulmalıdır (186,187). Akut PE tedavisi için karar, mümkün olduğunda erken alınmalıdır. Bir trombolitik ilaç uygulandığında, resüsitasyon girişimlerini sonlandırmadan önce kardiyopulmoner resüsitasyon en az 60-90 dakika sürdürülmelidir.

2.9.2 Antikoagölan Tedavi

2.9.2.1 Parenteral antikoagölasyon

Yüksek veya orta düzeyde klinik PE olasılığı olan hastalarda tanı testlerinin sonuçları beklenirken antikoagölasyon başlatılmalıdır. Bu genellikle subkutan LMWH veya fondaparinuxs veya iv unfraksiyone heparin (UFH) ile yapılır. Faz III klinik deneyler aşamasında olan vitamin K olmayan bir antagonist, oral antikoagölan (YOAC) ile yapılabilir. LMWH ve fondaparinuxs, PE'de ilk antikoagölasyon için UFH'ye göre tercih edilir, çünkü majör kanama ve heparin indüklediği trombositopeni riski daha düşüktür (188-191). Ne LMWH ne de fondaparinuxta anti-Xa seviyelerinin rutin olarak izlenmesine gerekmemektedir. Günümüzde UFH kullanımı büyük oranda hemodinamik instabilitesi olan veya birincil reperfüzyon tedavisi (trombolitik) gerekli olabilecek hemodinamik dekompanseasyonu olan hastalarla sınırlıdır. UFH ayrıca ciddi böbrek yetmezliği [kreatinin klerensi (CrCl) ≤ 30 mL / dak] veya ciddi obezitesi olan hastalar için önerilir. CrCl 15 - 30 mL / dak olan hastalarda LMWH reçete edilirse, uyarlanmış bir doz şeması kullanılmalıdır. UFH doz ayarlaması aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ye göre yapılır.

2.9.2.2 K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagölanlar

YOAC'lar, dabigatran direk trombin; apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban faktör Xa yı doğrudan inhibe eden küçük moleküllerdir. Öngörülebilir biyoyararlanımları ve farmakokinetiği sayesinde, YOAC'ler rutin laboratuvar izlemesine gerek olmadan sabit dozlarda verilebilir. K vitamini antagonistleri (VKA) ile karşılaştırıldığında, YOAC'ler diğer ilaçlarla birlikte verildiğinde daha az etkileşime girerler (192). Faz III VTE çalışmalarında dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban dozajları, hafif modifiye böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (30-60 mL / dak arası CrCl) normal dozda verilirken, bu hastalarda 30 mg dozda edoksaban verilmiş. CrCl <25 mL / dak olan hastalarda apiksaban, CrCl <30 mL / dak olan hastalar rivaroksaban, edoksaban ve dabigatran çalışılmamıştır. Faz III çalışmaları akut VTE tedavisinin yanı sıra ilk 6 aydan daha uzun süreli tedavide semptomatik veya ölümcül

VTE rekürrensının önlenmesi ve majör kanama riski açısından LMWH'nin VKA ile kombinasyonu ve YOAC'ların benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (193). Bir meta-analizde, birincil etkinlik sonucunun insidans oranı YOAC ile tedavi edilen hastalar için % 2.0 ve VKA ile tedavi edilen hastalar için % 2.2 olarak bulunmuş (194).

2.9.2.3 K Vitamini antagonistleri

VKA'lar 50 yıldan uzun süredir oral antikoagülasyonda altın standart olmuştur. VKA'lar kullanıldığında, UFH, LMWH veya fondaparinux ile paralel olarak ≥ 5 gün ve uluslararası normleştirilmiş oran (INR) değeri birbirini takip eden 2 gün boyunca 2.0-3.0 oluncaya kadar sürdürülmelidir. Warfarin, daha sağlıklı olan hastalarda (örn <60 yaş) 10 mg'lık bir dozda, yaşlı hastalarda ise ≤ 5 mg'lık bir dozda başlatılabilir (195). Günlük doz, 5-7 gün içinde INR'ye göre ayarlanır ve 2.0-3.0 INR seviyesi hedeflenir. Farmakogenetik test, warfarin dozunun hassasiyetini artırabilir (196,197). Klinik parametrelere ek olarak kullanıldığında, farmakogenetik test antikoagülasyon kontrolünü geliştirir ve düşük kanama riski ile ilişkili olabilir, ancak tromboembolik olaylar veya mortalite riskini azaltmaz (198).

2.9.3 Reperfüzyon tedavisi

2.9.3.1 Sistemik tromboliz

Trombolitik tedavi, PE hastalarında sadece UFH ile karşılaştırıldığında pulmoner obstrüksiyon, PAP ve PVR'de daha hızlı iyileşmelere yol açar; bu gelişmelere ekokardiyografide RV genişlemesinde bir azalmada eşlik edebilir (199-202). En büyük fayda, semptom başlangıcından itibaren 48 saat içinde başlatıldığında gözlenir, ancak 6-14 gün boyunca semptomları olan hastalarda tromboliz yine de yararlı olabilir (203). Kalıcı klinik instabilite ve 36 saat sonra ekokardiyografide değişmemiş RV disfonksiyonu ile değerlendirilen başarısız tromboliz, yüksek riskli PE hastalarının % 8'inde bildirilmiştir (204). Esas olarak kardiyojenik şokun varlığı olarak tanımlanan

yüksek riskli PE hastalarını içeren (ancak bunlarla sınırlı olmayan) tromboliz çalışmalarının bir meta analizi, mortalite ve tekrarlayan PE'nin kombine sonuçlarında önemli bir azalma olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada % 9.9 oranında şiddetli kanama ve % 1.7 oranında kafa içi kanama saptanmıştır (205). RV disfonksiyonu ve yüksek troponin düzeyleri olarak tanımlanan orta riskli PE'li normotansif hastalarda, Pulmoner Emboli Tromboliz (PEITHO) çalışmasında trombolitik tedavinin etkisi araştırılmıştır (168). Trombolitik tedavi, hemodinamik dekompanseasyon veya kollaps riskinde önemli bir azalma ile ilişkiliydi, ancak bu, ciddi ekstrakraniyal ve intrakraniyal kanama riskinin artmasına paralel olarak bulunmuş (168). PEITHO çalışmasında, 30 günlük ölüm oranları her iki tedavi grubunda da düşük olmasına rağmen, meta-analizler, PE ile ilişkili ve genel mortalitede orta risk kategorisinde trombolitik tedaviyi takiben % 50-60 oranında bir azalma gözlenmiştir (205,206). PE için onaylanmış rejimler ve trombolitik ajanların dozları ve bu tip tedaviye kontrendikasyonlar belirlenmiştir. Hızlandırılmış ve rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörünün uygulanması (rtPA; 2 saatte 100 mg) birinci kuşak trombolitik ajanların (streptokinaz ve ürokinaz) uzun süreli infüzyonlarına tercih edilir. Düşük doz rtPA'nin etkinliği ve güvenliği hakkında ön raporların (207,208), bu konuda herhangi bir öneri yapılmadan önce sağlam kanıtlarla doğrulanması gerekmektedir. UFH alteplaz infüzyonu sırasında uygulanabilir, ancak streptokinaz veya ürokinaz infüzyonu sırasında kesilmelidir (209). Reteplaz (210), desmoteplaz (211), veya tenekteplaz (168,201,202) da araştırılmıştır; şu anda, bu ajanların hiçbiri akut PE'de kullanım için onaylanmamıştır. Akut PE için erken trombolizin (orta veya yüksek riskli) uzun süreli takipte klinik semptomlar, fonksiyonel sınırlama veya kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (CTEPH) üzerinde etkisi olup olmadığı belirsizliğini koruyor. 83 hastanın küçük bir randomize çalışması, trombolizin sadece antikoagülasyona kıyasla 3 ayda fonksiyonel kapasiteyi artırabileceğini göstermiştir (201). PEITHO çalışmasında, hastaların% 33'ünde uzun süreli klinik takipte 179 hafif kalıcı semptom, özellikle dispne, mevcuttu. Sonuç olarak, klinik izlemin çalışma popülasyonunun sadece% 62'si ile sınırlı olmasına rağmen bu çalışmanın bulguları orta risk PE'sinden sonra uzun süreli sekellerin önlenmesi amacıyla tromboliz verilmesini destekleyecek bulgular saptanmamıştır.

2.9.3.2 Perkütan kateter tedavisi

Mekanik reperfüzyon, femoral yolla pulmoner arterlere bir kateterin sokulmasına dayanır. Mekanik fragmentasyon, trombüs aspirasyonu veya daha yaygın olarak trombüsün mekanik veya ultrason fragmentasyonunu in situ düşük doz tromboliz ile birleştiren bir farmakomekanik yaklaşım için farklı kateter tipleri kullanılır. Kateter bazlı embolektomi hakkında çoğu bilgi, kayıtlardan ve vaka serilerinden toplanan sonuçlardan elde edilmiştir (212,213). Bu çalışmalarda bildirilen perkütan kateter temelli tedavilerin genel prosedür başarı oranları (hemodinamik stabilizasyon, hipoksinin düzeltilmesi ve hastaneden taburculukta sağkalım olarak tanımlanmıştır) % 87'ye ulaşmıştır (214). Bununla birlikte, bu sonuçlar yayın yanlılığına maruz kalmış olabilir.

2.9.3.3 Cerrahi embolektomi

Akut PE'deki cerrahi embolektomi genellikle aortik klemleme ve kardiyoplejik kalp durması olmadan kardiyopulmoner bypass ile gerçekleştirilir, ardından iki ana pulmoner arterdeki taze pıhtılar çıkarılır. Son raporlar, yüksek riskli PE'de, kalp durması olsun veya olmasın ve seçilmiş orta riskli PE vakalarında uygun cerrahi sonuçlar olduğunu göstermiştir (215-218). 1999-2013 yılları arasında New York'ta PE nedeni ile yatırılan 174.322 hasta arasında, birinci basamak tedavi olarak tromboliz (n = 1854) veya cerrahi embolektomi (n = 257) uygulanan 2111 hasta retrospektif olarak karşılaştırılmıştır (215). Genel olarak, iki tip reperfüzyon tedavisi arasında 30 günlük mortalite (sırasıyla % 15 ve 13) arasında fark saptanmamış, ancak tromboliz 30 günde daha yüksek inme ve tekrar müdahale riski ile ilişkili bulunmuştur. Beş yıllık sağkalım açısından fark bulunamamıştır, ancak trombolitik tedavi, ameliyatla karşılaştırıldığında daha yüksek bir tekrarlayan PE oranı ile ilişkili bulunmuştur (% 7.9'a karşı % 2.8).

9.4 Vena kava filtreleri

Vena kava filtrelerinin amacı venöz pıhtıların pulmoner dolaşıma ulaşmasını mekanik olarak önlemektir. Mevcut kullanımdaki çoğu cihaz perkütan olarak yerleştirilir ve birkaç hafta veya ay sonra alınabilir veya gerekirse uzun süre yerinde

bırakılabilir. Potansiyel endikasyonlar arasında VTE olup antikoagölan tedaviye mutlak kontrendikasyon olan, yeterli antikoagölasyona rağmen tekrarlayan VTE riski yüksek olan hastalarda primer profilaksi. Vena kava filtreleri genellikle terapötik antikoagölasyona kontrendikasyonları olan hastalarda önerilmektedir. Yakın zamanda (<1 ay) proksimal DVT'si olan ve antikoagölan tedaviye mutlak bir kontrendikasyon olan hastalarda venöz filtrenin yerleştirilmesi için endikasyon esas olarak tekrarlayan PE riskinin yüksek olması ve diğer tedavi seçeneklerinin uygulanamamasıdır. Vena kava filtreleriyle ilişkili komplikasyonlar yaygındır ve ciddi olabilirler. Sistemik bir literatür incelemesi, 9002 vakanın 1699'unda (% 19) venöz duvar penetrasyonu meydana geldi; bu vakaların% 19'unda komşu organ tutulumu gelişmiş ve $\geq$ % 8'i semptomatikmiş (219).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Araştırma Yöntemi

Çalışmamız fakulte etik onayı alınarak Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği ve Acil servisine 1 Ekim 2019- 1 Eylül 2020 tarihleri arasında başvuran 18-80 yaş arasında olan ve pulmoner emboli ön tanısı ile ileri tetkik yapılan hastalar dahil edilmiştir. İnceleme retrospektif teknikle gerçekleştirildi. Çalışmamıza toplam 79 hasta dahil edilmiştir.

3.2 Dışlama kriterleri

1. 18 yaş altı, 80 yaş üstü hastalar
2. Kanıtlanmış enfeksiyon odağı olan hastalar
3. Tetkik sonuçlarına ulaşamayan hastalar
4. Kronik tromboemboli tanısı olan hastalar
5. Gebe hastalar

3.3 Yapılacak ölçümler ve izlenecek parametreler:

Hastalardan biyokimya, hemogram ve koagülasyon parametrelerini içeren kan tetkikleri incelendi. Buna ilave olarak hastalara kontrendikasyon olmayanlara BT-Anjiyografi çekildi. Herhangi bir nedenle BT-Anjiyografi çekilemeyen veya BT-Anjiyografi ile kesin tanı konamayan hastalara ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi uygulandı.

Bu hastaların labarotuvarda bakılmış olan D-dimer seviyeleri mevcut cut-off değeri olan 500 mg/dl ve CRP cut-off değeri olan 5 mg/L ye göre değerlendirilerek pulmoner emboliyi ön görmede ki pozitif ve negatif prediktif değerleri kayıt edildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS versiyon 22.0 programından yararlanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında 2x2 çapraz tablolar için Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişken içeren ikili gruplar değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

Hastalardan elde edilen biyokimyasal testlerin değerlendirilmesinde laboratuvar tarafından belirlenmiş eşik değerler kullanıldı. Sırasıyla D-dimer için 500, Crp için 5 ve D-Dimer/CRP oranı için de 100 oranı eşik değer kabul edilerek veriler non-parametrik hale getirildi. D dimer, Crp, D-Dimer/Crp laboratuvar verileri eşik değerlerinin pozitif veya negatif olması durumuna göre Pulmuner Emboli varlığını ön görebilmesi 2'li çapraz tablolarda karşılaştırılmıştır. Bu parametrelerin duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) hesaplanarak belirtilmiştir. Ayrıca D-dimer/Crp değerinin Cutt Off değerini belirlemek için ROC eğrisi çizilmiştir. P değerinin 0,05 den küçük olduğu durumlar istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5 Etik kurul ve kurum izinleri

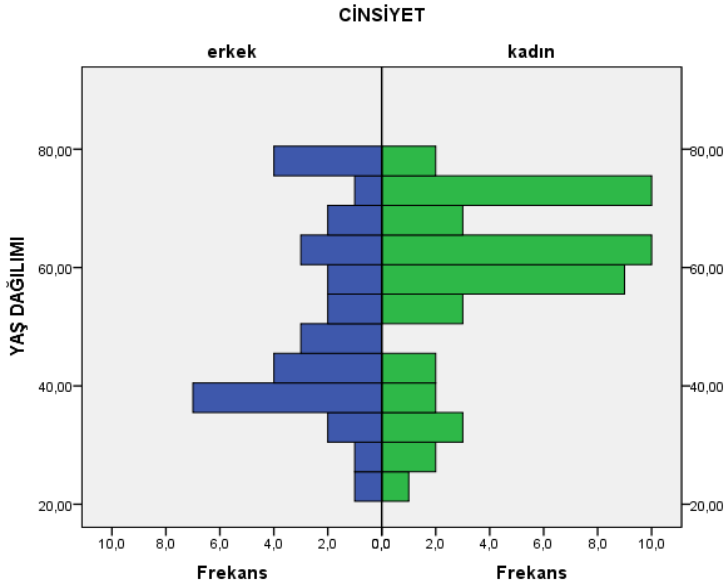
Çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve araştırma için etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacı ile kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 79 hasta dahil edildi. Hastalarımızın demografik özellikleri; %40.5 (32) erkek, %59.5 (47) kadın hastaydı. Ortalama yaş 55.4 en küçük hasta 23 en ileri yaşı hasta 79 yaşındaydı. Erkeklerin ortalama yaş değeri 51.4 kadınların ortalama yaş değeri 58.2 bulundu. Hastaların demografik verileri tablo 8 ve şekil 6 da belirtilmiştir.

Tablo 8. Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı

		YAŞ
Cinsiyet	n(%)	Ortalama $\pm$ SD
Erkek	32(%40.5)	51.4 $\pm$ 16.2
Kadın	47(%59.5)	58.2 $\pm$ 14.5
Toplam	79(%100)	55.4 $\pm$ 15.5



Şekil 5. Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı Histogramı

Çalışmaya dahil edilen 79 hastanın %58.3 (46) sinde PTE saptandı (tablo8). PTE saptananların %60.8'i (28) kadın, % 39.2'si (18) erkek hastalardı.

Tablo 9. Cinsiyete Göre PTE Oranlarının Çapraz Tablo ile Gösterilmesi

	PTE VAR		PTE YOK		P
	n	%	n	%	0.769*
ERKEK	18	(22.7)	14	(17.7)	
KADIN	28	(35.4)	19	(24)	
TOP-LAM	46	(58.3)	33	(41.7)	
*(Pearson Chi-Square test, p<0.05)					

D-dimer, Crp düzeyleri ve WELLS skorları PTE saptanma durumuna göre çapraz tabloda gösterildi (tablo 10).

Tablo 10. Wells Skoru Ve Laboratuvar Testlerinin PTE Varlığını Gösterme Durumu

TESTLER	PTÖ GÖRÜLEN, n=46		PTÖ GÖRÜLMİYEN, n=33		P
	Median	min / max	Median	min / max	
D-Dimer*	3060.5	242/10000	845	20 / 7128	0.001
CRP*	18.25	3.11 / 186	5.74	3.11 / 88.1	0.001
D-Dimer/CRP*	111	16/1849	131	11 / 864	0.74
WELLS PU-ANLARI	3	1/6	1	0 / 3	0.001
* (Mann-Whitney U test, p<0.05)					

Tablo 11. Tanı Testlerinin Sensitive Ve Spesifitesi

	Tanı Testlerinin Sonuçları	PULMONER TROMBO EMBOLİ		Sensitivite	Spesifisite
		PTE GÖRÜLMİYEN n=33	PTE GÖRÜLEN n=46		
WELLS SKORLARI*	PTE OLASI	0	19	%41.3	100%
	PTE OLASI DEĞİL	33	27		
D-DİMER*	NORMAL DÜZEY	9	4	91.30%	%27.2
	YÜKSEK DÜZEY	24	42		
CRP*	NORMAL DÜZEY	14	7	84.70%	42.40%
	YÜKSEK DÜZEY	19	39		
D-DİMER/CRP*	NORMAL DÜZEY	15	20	56.50%	45%
	YÜKSEK DÜZEY	18	26		

PTE: Pulmoner Tromboemboli

Wells skoru olası olan grupta 19 hasta vardı ve bu hastaların hepsinde pulmoner emboli saptanmıştır(%100). Wells skoru olası olmayan gruptaki 27 hastada pulmoner emboli saptanırken (%45), 33 hastada pulmoner emboli saptanmamıştır (%55).

D-dimer 500 altında olan hastalardan 4 tanesinde pulmoner emboli saptanırken(%30), 9 tanesinde pulmoner emboli saptanmamıştır(%70). D-dimer 500 üzeri olan hastalardan 42 tanesinde pulmoner emboli saptanırken(%63), 24 tanesinde saptanmamıştır(%37).

CRP düzeyi 5 ve altında olan hastalardan 7 tanesinde pulmoner emboli saptanırken(%33), 14 tanesinde saptanmamıştır(%67). CRP düzeyi 5 üzerinde olan hastalardan 39 tanesinde pulmoner emboli saptanırken(%67), 19 tanesinde saptanmamıştır(%33).

D-dimer/CRP oranı olarak üst sınır 100 olarak belirlenmiştir. D-dimer/CRP oranı 100 ün altında olan hastalardan 20 tanesinde pulmoner emboli saptanırken(%57), 15 tanesinde saptanmamıştır(43). D-dimer/CRP düzeyi 100 üzerinde olan hastalardan 26 tanesinde pulmoner emboli saptanırken(%59), 18 tanesinde saptanmamıştır(%41).

4.1 Tanı Testlerinin Değerlendirilmesi:

WELLS skoru ile PTE olası tanı kabul edilen hastaların tamamında PTE saptandı (özgüllük %100), fakat tüm PTE hastaları içinden % 41.3'ünde PTE tanısını olası sonucunu verdi (duyarlılık %41.3) . Teste göre PTE olası görülmeyen 60 vakanın %45'inde (27 hasta) PTE saptandı %55'inde PTE saptanmadı. WELLS skorunun negatif prediktif değeri % 55(GA %95 %48.96 - %60.9) olarak bulundu.

D-dimer düzeyi PTE tanısı doğrulanmış olan hastaların %91.3'ünde yüksek bulundu (duyarlılık % 91.3), Fakat PTE görülmeyen hastaların %27.27 sinde normal düzeydeydi (özgüllük %27.27) D-dimer yüksek bulunan hastaların %63.64 ünde PTE tanısı doğrulanırken, D-dimer negatif olan hastaların %69.23 ünde PTE saptanmadı. (PPD %63.64 , NPD = %69.23)

CRP düzeyi PTE tanısı doğrulanmış olan hastaların 84.78% 'inde yüksek bulundu (duyarlılık % 84.78), PTE görülmeyen hastaların 42.42% sinde normal düzeydeydi (özgüllük %42.42%) CRP yüksek bulunan hastaların %67.24 ünde PTE tanısı doğrulanırken, CRP negatif olan hastaların %66.67 ünde PTE saptanmadı. (PPD %67.24, NPD = %66.67).

D-dimer/Crp oranı PTE tanısı doğrulanmış olan hastaların %56.52 'inde yüksek bulundu (duyarlılık % 56.52), PTE görülmeyen hastaların %45.45 inde normal

düzeydeydi (özgüllük %45.45). D-dimer/CRP oranı yüksek bulunan hastaların %59.09 ünde PTE tanısı doğrulanırken, CRP negatif olan hastaların % 42.86 ünde PTE saptanmadı. (PPD %59.09, NPD = %42.86).

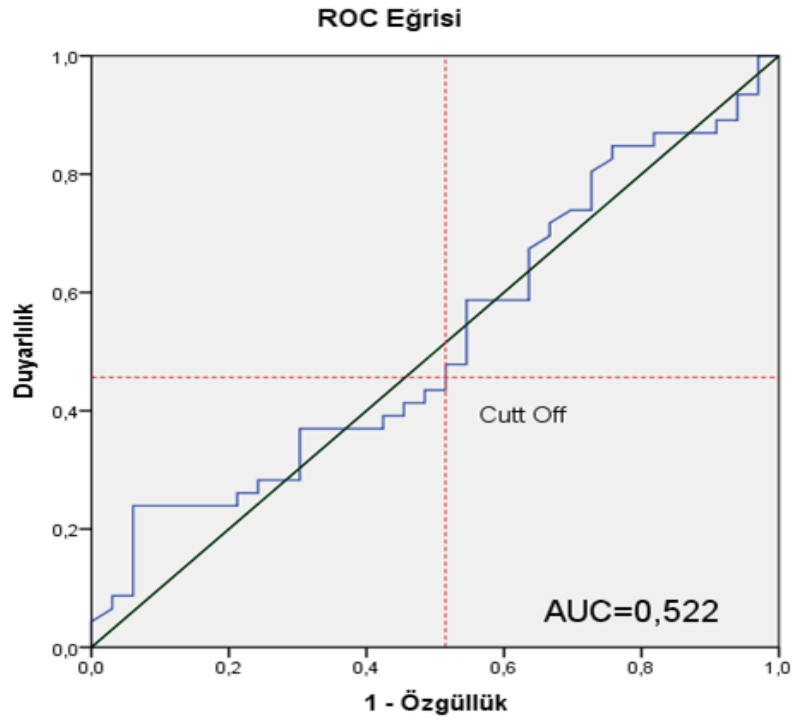
Tablo 12. Laboratuvar Analizlerinin Performans Kriterleri Sonuçları

	WELLS SKORLARI		D-DİMER		CRP		D/C Sonuçları	
İstatistik	Sonuç	%95 GA	Sonuç	%95 GA	Sonuç	%95 GA	Sonuç	%95 GA
Duyarlılık (sensitivite)	41.30%	%27 - %56.77	%91.30	%79.21 - %97.58	84.78%	%71.13 - %93.66	56.52%	%41.11 - %71.07
Özgüllük (spesifisite)	100.00%	%89.42 - %100	%27.27	%13.3 - %45.52	42.42%	%25.48 - %60.78	45.45%	%28.11 - %63.65
Pozitif Likelihood (olabilirlik) Oranı			1.26	1 – 1.58	1.47	1.07 – 2.02	1.04	0.7 – 1.55
Negatif Likelihood (olabilirlik) Oranı	0.59	0.46 – 0.75	0.32	0.11 – 0.95	0.36	0.16 – 0.79	0.96	0.58 – 1.58
Pozitif Prediktif Değer	%100.00		%63.64	%58.24 - %68.71	%67.24	%59.91 - %73.82	59.09%	%49.15- %68.34
Negatif Prediktif Değer	%55.00	%48.96 - %60.9	%69.23	%43.08 - %87	%66.67	%47.59 - %81.5	42.86%	%31.3 - %55.24

D/C: D-Dimer/CRP, GA: Güven aralığı

D-DİMER / CRP oranı için Pozitif Likelihood (olabilirlik) Oranı 1.04 (%95 GA 0.7 – 1.55), Negatif Likelihood (olabilirlik) Oranı 0.96 (%95 GA 0.58 – 1.58) olarak bulundu.

Hastaların D-dimer/CRP değerlerinin PTE tanısı koymasında maksimum duyarlılık ve özgüllüğün bir arada veren cut off değer bulmak için ROC eğrisi yapıldı. Yapılan ROC analizi test sonucu eğri altında kalan alan %52.2 idi. (AUC= 0.522(%95 GA 0.392- 0.651), Standart hata=0.66, p=0.743). Şekil 6.



Şekil 6: D-Dimer/ CRP PTE tanısını öngörme durumu ROC eğrisi ile gösterilmesi

Sonuç olarak D-dimer/ Crp değişkeninin Pulmuner Trombo Emboli tanı değeri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Pulmoner emboli çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombuslardan kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir. mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenabilir bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve tanısı gecikebilir. Pulmoner emboli ölümcül seyreden bir hastalık olmasından dolayı tanı ve tedavi için klavuzlar oluşturulmuştur. Tanıda alt extremité doppler usg, kanda D-dimer testi, kontrastlı toraks tomografisi, ventilyasyon-perfüzyon sintigrafisi, pulmoner anjiyografi gibi testler kullanılır.

C-reaktif protein (CRP) karaciğerde sentezlenen, enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda artan, yarı ömrü 4-6 saat olan bir akut-faz reaktanıdır. CRP tümör nekroz faktörü, interlekin 6 ve interlekin 1 sitokinlerinin uyarmasına bağlı olarak üretilir. CRP fiziksel aktivite, sigara içimi, alkol alımı, diabetes mellitus, oral hormon tedavisi, üremi, depresyon, yaşlılık, ve hipertansiyon gibi durumlarda yükselebilmektedir. Pulmoner emboli hastalarında akut dönemde CRP nin arttığını gösteren çalışmaların olması p.embolinin etkin bir habercisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (220).

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombusu parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. D-Dimer klinikte en sık olarak venöz tromboemboli (VTE) ve yaygın damar içi koagülopati tanısı ve takibinde kullanılmaktadır (221). D-dimer pulmoner emboli şüpheli hastalarda en sık kullanılan laboratuvar tetkikidir. D-dimer klinik olasılıkla ile birlikte değerlendirildiğinde pulmoner embolinin dışlanmasında kullanılabilir. D-dimer patolojik (Yaygın damar içi koagülopati, Malignite, Enfeksiyon vb.) ve patolojik olmayan (İrk (siyah ırkta), Sigara içenler, Hamilelik vb) birçok durumda yükselebildiğinden dolayı pulmoner emboli tanısında spesifitesi düşüktür.

Aujesky D ve arkadaşlarının yaptığı 259 hasta içeren bir çalışmada pulmoner emboli şüpheli hastalarda CRP ve D-dimer tetkikleri çalışılmıştır. Çalışmada hastaların %30 unda pulmoner emboli saptanmıştır. Çalışmada CRP nin pulmoner emboli ön tanısında sensitivitesi %84, negatif prediktif değeri % 84 olarak bulunmuştur. D-dimer sensitivitesi ve negatif prediktif değeri %100 olarak bulunmuştur (220). Bizim yaptığımız çalışmada ise D-dimer in sensitivitesi %91.3, negatif prediktif değer ise

%69.23 bulunmuştur. CRP nin ise sensitivitesi % 84.78 negatif prediktif değeri %66.67 olarak bulunmuştur

Brown MD ve arkadaşlarının pulmoner emboli üzerine yapılmış olan 52 tane yayını inceledikleri bir metaanalizde pulmoner emboli ön tanısında d-dimer sensitivitesi %94 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada d-dimer tetkikinın düşük ve düşük-orta olasılıklı kişilerde pulmoner emboliyi güvenle dışlayabildiği saptanmıştır (221). Bizim çalışmamızda ise D-dimer in sensitivitesi %91.3 idi.

Steehgs N ve arkadaşları tarafından pulmoner emboli ön tanılı hastalarda d-dimer ve crp nin etkinliğini karşılaştırmak için 363 hasta içeren bir çalışma yapılmıştır. D-dimer <500 microg/l altında olup klinik değerlendirmede pulmoner emboli olası olmayanlar 3 ay takip edilmiş. D-dimer 500 veya klinik değerlendirmede pulmoner emboli olası olanlara bilgisayarlı tomografi veya ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi yapılmış. Çalışma sonucunda crp nin sensitivitesi 95.7%, negatif prediktif değeri %98.4 olarak bulunmuştur. Çalışmada retrospektif verilere dayanarak, standart bir CRP testinin tek bir test olarak veya klinik olasılık değerlendirmesiyle birlikte pulmoner emboli yi güvenli bir şekilde dışlayabilecek bir test olabileceği sonucuna varılmış ve bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır. CRP nin ise sensitivitesi % 84.78, negatif prediktif değeri %66.67 olarak bulunmuştur (222).

Berwick R ve arkadaşlarının yaptığı 179 hasta içeren bir çalışmada pulmoner emboli ön tanılı olup ventiasyon/perfüzyon sintigrafisi çekilen hastalarda D-dimer/CRP nin D-dimer e üstün olup olmadığı değerlendirilmiştir. D-dimer/ CRP oranının V / Q taraması gerektirecek kadar klinik şüphesi olan hastalarda PE'nin ön görülmesinde D-dimerden daha üstün olmadığı sonucu varılmıştır (223). Bizim çalışmamızda da benzer olarak D-dimer/ CRP oranın pulmoner emboliyi öngörmekte D-dimer den üstün olmadığı saptanmıştır. D-dimer/CRP nin pulmoner emboli ön tanısında kullanımına yönelik literatürde çok az çalışma mevcuttur. Daha büyük serilerde farklı sonuçların olabileceği düşünülmektedir.

Ginsberg JS ve arkadaşları klinik olarak pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda d-dimer tetkikinın etkinliği üzerine çalışma yapılmış. Yapılan çalışmada d-dimerin sensitivitesi %94, negatif prediktif değeri %98, spesivitesi %66, negatif pred-

iktif değeri %38 olarak bulunmuştur. Klinik olarak pulmoner emboli şüpheli hastalarda, pulmoner emboliyi dışlayabilecek bir tetkik olduğu sonucuna varılmıştır (224). Bizim çalışmanın sonuçları bu çalışmanın sonuçları ile benzer idi.

Palud L ve arkadaşları pulmoner emboli olduğundan şüphelenilen 204 ardışık hasta serisinde, pulmoner emboli tanısının dışlanması için D-dimer ölçümü ve klinik olasılık ilişkisi değerlendirildi. Pulmoner emboli için pozitif tanı, alt ekstremitte doppler ultrasonografisi ile ilişkili spiral BT tarayıcı ve / veya pulmoner anjiyografi ile konuldu. Elli altı hastada D-dimer konsantrasyonları 500 mikrogram / L eşiğine eşit veya daha düşük değerde idi. Düşük klinik olasılığı olan olgularda sensitive % 99, spesifite % 47, negatif prediktif değeri 98 ile % 100 arasında değere sahipti. D-dimer ölçümü pulmoner emboli olduğundan şüphelenilen ayaktan hastalarda maliyet-fayda değerlendirilmesinde yüksek bir güvenilirliğe sahiptir ve bu güvenilirlik klinik olasılığı düşük olan olgularda daha da değerlidir sonucuna vardılar (225). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer olarak klinik olasılığı düşük olan hastalarda D-dimer ölçümü pulmoner emboliyi dışlamada güvenilirli olarak bulundu. Fakat klinik olasılığı yüksek olan hastalarda D-dimerin eşik değerinin altında olması, klinik olasılığı düşük olan hastalardan farklı olarak pulmoner emboli dışlanmasından güvenli bulunmamıştır.

Wells PS ve arkadaşları pulmoner emboli şüpheli hastalarda gereksiz akciğer tomografisi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi kullanımını azaltmak için klinik olasılık ve D-dimer tetkiki birlikteliğinin pulmoner emboli ön tanısında güvenilirliği göstermek için 930 hasta içeren bir çalışma yaptılar. İlk olarak hastaların pulmoner emboli ön test olasılığını belirlemek için bir klinik model kullanıp ve daha sonra D-dimer testi çalışıldı. Ön test olasılığı düşük ve D-dimer sonucu negatif olan hastalarda başka test yapılmadı ve pulmoner emboli tanısının dışlandığı kabul edildi. Diğer tüm hastalara ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi çekildi. Sintigrafi tanısız değilse, bilateral derin venöz ultrasonografi yapıldı. Daha ileri testlerin (seri ultrasonografi veya anjiyografi ile) yapılıp yapılmayacağı hastaların ön test olasılığı ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi sonucuna göre belirlendi. Yüksek olasılıklı ventilasyon-perfüzyon taraması, veya pulmoner anjiyografide dolum defekti saptanan kişiler pulmoner emboli olarak kabul edildi. İlk değerlendirmede pulmoner emboli tanısı dışlanan hastalar

tromboembolik olayların gelişimi açısından 3 ay boyunca takip edildi. D-dimer sonucu negatif ve klinik olasılığı düşük 437 hastanın sadece 1'inde takip sırasında pulmoner emboli gelişti; bu nedenle, bu hastalarda D-dimer testi ile klinik olasılık modeli kombine kullanma stratejisinin negatif prediktif değeri % 99,5 idi. Çalışmada ön test olasılığı ve D-dimer tetkikinin birlikte kullanımının pulmoner emboli şüpheli hastalarda tanının dışlanmasında güvenli bir şekilde kullanılabileceği ve gereksiz tetkik kullanımını azaltabileceği sonucuna varılmıştır (226). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer olarak klinik olasılık ve D-dimer birlikte kullanımının pulmoner emboli ön tanıli hastalarda, tanıyı güvenle dışlanabileceği sonucuna varılmıştır.

Parent F ve arkadaşları pulmoner emboli şüpheli hastalarda D-dimer tetkikinin etkinliğini değerlendirmek için 4 merkezde toplam 352 hasta içeren bir çalışma yaptılar. Tüm hastalar pulmoner emboli açısından 3 ay boyunca takip edildi. Çalışmada pulmoner emboli prevalansı %38.6 idi. Test öncesi klinik olasılık 82 hastada (% 23.3) düşük, 176 hastada (% 50) orta ve 94 hastada (% 26.7) yüksekti. D-dimerin sensitivitesi % 96.3 ve negatif prediktif değeri % 94.4'e idi. Bu çalışmada sadece ön test olasılığı yüksek olmayan hastalarda birinci basamak testinde pulmoner emboliyi güvenli bir şekilde dışlayabileceği sonucuna varılmıştır (227).

Goldhaber SZ ve arkadaşları tanısal pulmoner anjiyografi uygulanan hastalarda düşük D-dimer düzeyinin akut pulmoner emboli için yüksek negatif prediktif değere sahip olup olmadığını değerlendirmek için 173 hasta içeren bir çalışma yaptılar. D-dimer değerleri 500 ng / mL'nin altında olan 35 hastanın sadece üçünde pulmoner anjiyografide dolum defekti vardı. Akut pulmoner emboli için 500 ng / mL'den düşük bir plazma D-dimer seviyesinin negatif prediktif değeri % 91.4 olarak bulunmuştur. D-dimer düzeyleri pulmoner emboli tanısı alan 45 hastanın 42'sinde ve pulmoner embolisi olmayan 128 hastanın 96'sında 500 ng / mL'den yüksekti. Akut pulmoner emboli için 500 ng / mL'den yüksek bir plazma D-dimer seviyesinin sensitivitesi, spesifitesi ve pozitif prediktif değerleri sırayla % 93.3, % 25.0 ve % 30.4 idi. Bu çalışmada kantitatif plazma D-dimer düzeylerinin pulmoner anjiyografi gerektiren PE şüphesi olan hastaların taranmasında yararlı olabileceğini göstermektedir. 500 ng / mL'den düşük plazma D-dimer değerleri, özellikle PE'nin klinik şüphesinin düşük olduğu hastalar arasında pulmoner anjiyografi ihtiyacını ortadan kaldırabilir. D-dimer değeri, akut PE'nin varlığı için sensitiftir fakat spesifik değildir sonucuna varılmıştır (228).

Bizim yaptığımız çalışmada ise D-dimer in sensitivitesi %91.3, pozitif prediktif değeri ise %63.64 idi.

Gupta RT ve arkadaşları pulmoner emboli ön tanısı olup akciğer tomografisi çekilen hastalarda klinik ön tanı skorlamalarının ve d-dimerin pulmoner emboli tanısında etkinliğini değerlendirmek için bir çalışma yaptılar. Modifiye Cenevre skoruna göre hastalarının klinik olasılığı sırayla düşük klinik olasılık 281 , orta klinik olasılık 330 ve hastada yüksek olasılık 16 kişi idi. BT anjiyografide 28 hastada pulmoner emboli (düşük olasılık grubunda altı, orta olasılık grubunda 17 ve yüksek olasılık grubunda beş) saptandı. D-dimer testinin sensitivitesi, negatif prediktif değeri ve spesifitesi sırayla % 100, % 100 ve % 25'ti (düşük klinik olasılık grubu); % 100, % 100 ve % 33 orta olasılık grubu); ve % 80,% 80 ve% 37 (yüksek olasılık grubu). Verilerin, pulmoner emboli varlığının klinik olasılığı düşük veya orta olduğunda pulmoner emboli için değerlendirmede birinci basamak testi olarak kantitatif bir D-dimer testinin kullanımını desteklediği görülmektedir. Ancak D-dimer testinin , yüksek risk altındaki hastaların değerlendirilmesinde ilk basamak testi olarak önerilmemektedir sonucuna varıldı. Bizim çalışmada da bu çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir (229).

Eng CW ve arkadaşları pulmoner emboli ön tanılı hastalarda pulmoner emboliyi ekarte edilmesinde D-dimer tetkikinin etkinliğini değerlendirmek için 219 hasta içeren bir çalışma yaptılar. Klinik olarak pulmoner emboli şüphesi olan ve beş günlük bir süre içinde hem CTPA çekilen hem de D-dimer testi çalışılan hastalar çalışmaya alındı. 42 hasta CTPA değerlendirmesinde pulmoner emboli pozitif olarak saptandı ve hepsinde yüksek D-dimer değerleri vardı. CTPA'da pulmoner emboli saptanmayan 177 hastanın 49'unda D-dimer değerleri normaldi. D-dimer testinin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla % 100.0 ve % 27.7 idi. Çalışmada D-dimer tetkikinin pulmoner emboli ön tanılı hastalarda tanıyı dışlamak için kullanılabileceği ve pulmoner emboli tanısında CTPA tetkiki istenmeden önce bir D-dimer test sonucunu dikkate alınmasının gerektiği vurgulandı (230). Yukarıda çok sayıda çalışmalarda da görüldüğü gibi D-dimer tetkiki pulmoner emboli ön tanısında sensitivitesi yüksek ve spesifitesi düşüktür. Bu hastalarda ileri tetkikler yapılmadan önce D-dimer tetkikini çalışılması ve klinik olasılık ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızda D-dimer düzeyleri, WELLS skorları PTE olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hastaların CRP düzeyleri de PTE olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu fakat CRP düzeyinin PTE ile ilişkisini gösteren çalışma sayısı daha azdı. CRP ve PTE ilişkisini gösteren daha fazla çalışmaya ihtiyaç olabilir. D-Dimer/CRP oranının PTE ile anlamlı düzeyde ilişkisi olmadığı bulundu. D-Dimer/CRP oranı ile ilgili benzer çalışma bulunmamıştır.

Çalışmamızda non invaziv tetkiklerin klinik olasılık ile birlikte kullanımının toraks bt ve/veya ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin gereksiz kullanımını azaltabileceği sonucuna varılmakla birlikte , hasta sayısı daha çok olan klinik çalışmalar ile PTE tanısını kolaylaştıracak non invaziv tekniklerin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-9.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-593.
doi:10.1001/archinte.158.6.585
3. Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, Tsai LM, Yang YH. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous thromboembolism. *Circ J*. 2011;75(8):1998-2004. doi:10.1253/circj.cj-10-0992
4. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1182-1189.
doi:10.1001/archinte.162.10.1182
5. Dentali F, Ageno W, Rancan E, Donati AV, Galli L, Squizzato A, et al. Seasonal and monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. A systematic review and a meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost*. 2011;106(3):439-447.
doi:10.1160/TH11-02-0116
6. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-70.
7. Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. *Lancet* 1961;1:729-32.
8. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.

9. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MHH, Laterveer L, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007;131:517-23.
10. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, Gregorio MA, Lobo JL, Otero L, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40:580-94.
11. 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.
12. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckber SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19-25.
13. Prandoni P, Lensing A, Cogo A, Cuppin S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
14. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):761-768. doi:10.1001/archinte.160.6.761
15. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.
16. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288-294.

17. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardio-vasc Res* 2000;48:23_33.
18. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Marques KMJ, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1731_H1737.
19. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750_757.
20. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonaryarterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011;97:473_478.
21. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008;94:450_456.
22. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124:2716_2724.
23. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1018_1025.

24. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011;1:365_376.
25. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946_1951.
26. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226_241.
27. Yang Y, Liang L, Zhai Z, He H, Xie W, Peng X, Wang C. Investigators for National Cooperative Project for Prevention and Treatment of PTE-DVT. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study. *PLoS One* 2011;6:e26861.
28. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009;113:3911_3917.
29. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458_464.
30. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122:1712_1723.
31. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715_722.

32. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013;131:24_30.
33. van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost* 2011;9:257_266.
34. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423
35. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2297_2300.
36. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092_2099.
37. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol* 2011;40:819_827.
38. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev* 2012;13:112_122.
39. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 2011;124:1435_1441.

40. Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT, Gennaro N, Dalla Valle F, Minotto I, et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med* 2009;20:470_473.
41. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007;370:1773_1779.
42. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I9_I16.
43. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:700_706.
44. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864_871.
45. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997_1005.
46. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:41864195

47. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-979
48. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I418
49. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118:3338
50. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015;22:1127-1137
51. Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PLoS One* 2015;10:e0128233
52. Penaloza A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, Roy PM. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2013;62:1171-124 e2
53. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent 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
54. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168:2131-2136.

55. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Christopher Study Investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99:229234
56. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957970.
57. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY et al. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812-21.
58. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant W, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
59. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95:715719
60. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:12391242
61. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:709718.
62. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;13:13651370

63. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150152
64. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995;78:399405.
65. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero L, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40:580-94.
66. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56.
67. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Bermingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40:133-44.
68. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem* 2003;49:1846-53.
69. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1006- 11.
70. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:17601768

71. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291299
72. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98107
73. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101:886892
74. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357361.
75. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted Ddimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:11171124.
76. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;227:455460
77. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;219:629636
78. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and

clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:17161722.

79. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:23172327

80. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barre O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000;217:447455.

81. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:27532759.

82. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;210:689691

83. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:10851089.

84. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462468

85. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost* 2012;10:743750.

86. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance
87. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G; International Atomic Energy Agency Consultants' Group. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:505521
88. Waxman AD, Bajc M, Brown M, Fahey FH, Freeman LM, Haramati LB, et al. Appropriate use criteria for ventilation-perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts. *J Nucl Med* 2017;58:13N15N.
89. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994;193:103107.
90. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993;34:11191126
91. Glaser JE, Chamrath M, Haramati LB, Esses D, Freeman LM. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med* 2011;52:15081512.
92. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med* 2008;264:379387
93. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in

patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. JAMA 2007;298:2743-2753.

94. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. Radiology 2008;246:941-946.

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

96. van Es J, Douma RA, Hezemans RE, Penalzoza A, Motte S, Erkens PG, et al. Accuracy of X-ray with perfusion scan in young patients with suspected pulmonary embolism. Thromb Res 2015;136:221-224.

97. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. J Nucl Med 2009;50:1987-1992.

98. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. J Nucl Med 2004;45:1501-1508.

99. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L, Gillet JB, De CP, Vander BT. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? Nucl Med Commun 2002;23:1107-1113.

100. Kumar N, Xie K, Mar W, Anderson TM, Carney B, Mehta N, et al. Software-based hybrid perfusion SPECT/CT provides diagnostic accuracy when other pulmonary embolism imaging is indeterminate. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49:303311.
101. Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, Loh NK, Ryan GF. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J* 2012;42:12571261.
102. Le Duc-Pennec A, Le Roux PY, Cornily JC, Jaffrelot M, Delluc A, de SaintMartin L, et al. Diagnostic accuracy of single-photon emission tomography ventilation/perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2012;141:381387.
103. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:28172822
104. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999;13:616621.
105. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003;21:180183
106. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:907913.
107. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Chlebus M, Miśkiewicz ZC, Jedrusik P. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically

significant pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 1995;16(4):534-538. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060947

108. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008;133(2):358-362. doi:10.1378/chest.07-1231

109. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891-899

110. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243-243.

111. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1044-1049.

112. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:1343-1345.

113. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perriers A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95:963-966.

114. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016;14:17651772.
115. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2018;13:567574.
116. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:23172327.
117. Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging* 2001;16:297299.
118. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
119. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
120. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med.* 2003;115(3):203-208. doi:10.1016/s0002-9343(03)00328-0
121. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:12471255.

122. Penaloza A, Soulie C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuysen A, El Kouri D, et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol* 2017;4:e615e621.
123. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Feral-Pierssens AL, et al. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:559566.
124. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226241.
125. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:553560.
126. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:R103.
127. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:15691577.
128. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernandez S, Zamorano JL, et al. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017;151:409416.

129. Doyen D, Castellani M, Mocerì P, Chiche O, Lazdunski R, Bertora D, et al. Patent foramen ovale and stroke in intermediate-risk pulmonary embolism. *Chest* 2014;146:967-973.
130. Goliszek S, Wisniewska M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Ciurzynski M, Kostrubiec M, et al. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thromb Res* 2014;134:1052-1056.
131. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32:1657-1663.
132. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart Lung* 2015;44:327-334.
133. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-433.
134. Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2015;45:1323-1331.
135. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;31:1836-1844.
136. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D, et al. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J* 2010;160:294-300.

137. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28:224229
138. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer K, Cuny M, Berner M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:21502157
139. Dellas C, Lobo JL, Rivas A, Ballaz A, Portillo AK, Nieto R, et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol* 2018;265:223228.
140. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr, Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012;39:919926.
141. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:21912194
142. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med* 2013;61:330338.
143. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax* 2015;70:333338.
144. Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med* 2017;12:657665.

145. Kostrubiec M, Plywaczewska M, Jime'nez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, Pruszczyk P. The prognostic value of renal function in acute pulmonary embolism: a multi-centre cohort study. *Thromb Haemost* 2019;119:140148.
146. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlinska M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart* 2012;98:12211228.
147. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;227:251256
148. Vuilleumier N, Simona A, Mean M, Limacher A, Lescuyer P, Gerstel E, et al. Comparison of cardiac and non-cardiac biomarkers for risk stratification in elderly patients with non-massive pulmonary embolism. *PLoS One* 2016;11:e0155973
149. Wyzgal A, Koc M, Pacho S, Bielecki M, Wawrzyniak R, Kostrubiec M, et al. Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:563568.
150. Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, Kaeberich A, Wachter R, Hasenfuss G, et al. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *Eur Respir J* 2015;46:17011710.
151. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943948
152. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:10411046.

153. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010324
154. Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest* 2015;147:10431062
155. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:13831389.
156. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:21152117.
157. Sam A, Sanchez D, Gomez V, Wagner C, Kopecká D, Zammaro C, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2011;37:762766.
158. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:902910.
159. 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;295:172179.

160. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med* 2004;44:490502.
161. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A; EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157164.
162. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99:381388.
163. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127:10511053.
164. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164:24832487
165. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:22772284.
166. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de MP, Slosman D, Didier D, Unger PF, Junod A, Patenaude JV, Bounameaux H. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;160:512516.
167. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL, Bajc M, Goldhaber SZ, et al. Consensus Group. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:140149

168. Meyer G, Vicaud E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-1411.
169. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Hestia Study Investigators. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9:1500-1507.
170. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* 2017;24:230-232.
171. Lacroix G, Pons F, D'Aranda E, Legodec J, Romanat PE, Goutorbe P. High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism? *Am J Emerg Med* 2013;31:463.e12.
172. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999;27:540-544.
173. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:228-235.
174. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984;60:132-135.
175. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:130-136.
176. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997;23:1089-1092.

177. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* 2006;184:15
178. Summerfield DT, Desai H, Levitov A, Grooms DA, Marik PE. Inhaled nitric oxide as salvage therapy in massive pulmonary embolism: a case series. *Respir Care* 2012;57:444448.
179. Bhat T, Neuman A, Tantary M, Bhat H, Glass D, Mannino W, et al. Inhaled nitric oxide in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med* 2015;16:18.
180. Corsi F, Lebreton G, Bréchet N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet J-L, et al. . Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2017;21:76.
181. Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive Pulmonary Embolism: Extracorporeal Membrane Oxygenation and Surgical Pulmonary Embolectomy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(1):66-72. doi:10.1055/s-0036-1597559
182. Dolmatova EV, Moazzami K, Cocke TP, Elmann E, Vaidya P, Ng AF, Satya K, Narayan RL. Extracorporeal membrane oxygenation in massive pulmonary embolism. *Heart Lung* 2017;46:106109.
183. Swol J, Buchwald D, Strauch J, Schildhauer T. Extracorporeal life support (ECLS) for cardiopulmonary resuscitation (CPR) with pulmonary embolism in surgical patients – a case series. *Perfusion*. 2016;31(1):54-59. doi:10.1177/0267659115583682
184. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion* 2015;30:611616

185. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L, et al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J* 2018;39:41964204.
186. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R, et al. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation* 2018;123:4350.
187. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. Adult advanced life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015;95:100147.
188. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010;44:9941002.
189. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD001100
190. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 2009;122:919930.
191. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F; BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106:30493054.

192. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:13301393.
193. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anti-coagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:19681975.
194. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320328.
195. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:187205
196. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation* 2011;124:25542559.
197. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, DJ OK, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:28042812
198. Kheiri B, Abdalla A, Haykal T, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Meta-analysis of genotype-guided versus standard dosing of vitamin K antagonists. *Am J Cardiol* 2018;121:879887.

199. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507511.
200. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:520526.
201. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:459468.
202. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125:e82e86.
203. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184188.
204. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:10431050.
205. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605614.

206. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311:2414-2421.
207. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; MOPETT Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013;111:273-277.
208. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010;137:254-262.
209. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-3073.
210. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999;138:394-4.
211. Tebbe U, Bramlage P, Graf A, Lechleitner P, Bode C, Riess FC, et al. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;101:557-562.
212. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheter-directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis of modern literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:821-829.
213. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Ozturk S, et al. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in high-risk and intermediate-high-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2018;16:179-189.

214. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ, et al. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol* 2016;225:128139.
215. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:10841090.e12.
216. Wu MY, Liu YC, Tseng YH, Chang YS, Lin PJ, Wu TI. Pulmonary embolectomy in high-risk acute pulmonary embolism: the effectiveness of a comprehensive therapeutic algorithm including extracorporeal life support. *Resuscitation* 2013;84:13651370.
217. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y, Aklog L, Lattouf OM. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg* 2016;102:14981502.
218. Pasrija C, Kronfli A, Rouse M, Raithel M, Bittle GJ, Pousatis S, et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:10951106.e2.
219. Jia Z, Wu A, Tam M, Spain J, McKinney JM, Wang W. Caval penetration by inferior vena cava filters: a systematic literature review of clinical significance and management. *Circulation* 2015;132:944952.
220. Aujesky D, Hayoz D, Yersin B, et al. Exclusion of pulmonary embolism using C-reactive protein and D-dimer. A prospective comparison. *Thromb Haemost.* 2003;90(6):1198-1203.

221. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ. et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002; 40 (02) 133-44.
222. Steeghs N, Goekoop RJ, Niessen RW, Jonkers GJ, Dik H, Huisman MV. C-reactive protein and D-dimer with clinical probability score in the exclusion of pulmonary embolism. *Br J Haematol.* 2005;130(4):614-619.
223. Berwick R, Navalkisoor S, Hurst JR P8 Use of D-dimer: CRP ratio compared to D-dimer alone to predict PE on VQ scanning *Thorax* 2011;**66**:A70.
224. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Application of a novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 1995;73(1):35-38.
225. Palud L, Laurent M, Guéret P, et al. Intérêt de l'association du dosage des D-dimères et de l'évaluation de la probabilité clinique dans une stratégie diagnostique non invasive de l'embolie pulmonaire [Value of the association of D-dimer measurement and the evaluation of clinical probability in a non-invasive diagnostic strategy of pulmonary embolism]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2004;97(2):93-99.
226. 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(2):98-107. doi:10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010
227. 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(2):195-200. doi:10.1016/j.thromres.2006.09.012

228. Goldhaber SZ, Simons GR, Elliott CG, et al. Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. JAMA. 1993;270(23):2819-2822.

229. Gupta RT, Kakarla RK, Kirshenbaum KJ, Tapson VF. D-dimers and efficacy of clinical risk estimation algorithms: sensitivity in evaluation of acute pulmonary embolism. AJR Am J Roentgenol. 2009;193(2):425-430. doi:10.2214/AJR.08.2186

230. Eng CW, Wansaicheong G, Goh SK, Earnest A, Sum C. Exclusion of acute pulmonary embolism: computed tomography pulmonary angiogram or D-dimer?. Singapore Med J. 2009;50(4):403-406.



8. EKLER

A- Onam Formu

B- HMKÜ Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

Gönüllülerinin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu

Araştırmanın Konusu : Pulmoner emboli şüpheli hastalarda CRP, D-dimer, D-dimer/CRP nin klinik olasılıkla ilişkisi ve tanısal değeri

Araştırmanın Amacı : Pulmoner emboli şüpheli hastalarda CRP, D-dimer ve D-dimer/CRP biomarkerlarının tanısal değerlerini ölçmek ve birbirlerine üstünlüğünü karşılaştırmak

Araştırmaya Katılma Süresi: 11 ay

Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı: 1 Ekim 2019- 1 Eylül 2020 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği ve Acil servisine başvuran 18-80 yaş arasında olan ve pulmoner emboli ön tanısı ile ileri tetkik yapılan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllüler yaklaşık 80 hasta katılması planlanmaktadır

Bu çalışma kapsamında Pulmoner emboli şüpheli hastalarda D-dimer, CRP, D-dimer/crp nin pulmoner emboli ön tanısında kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Gereksiz ileri tetkiklerin yapılmasının önüne geçmeyi amaçlamaktayız. Siz çalışmanın pulmoner emboli şüpheli hasta grubuna dahil edileceksiniz.

Çalışma kapsamında alternatif bir girişim ve tedavi yöntemi uygulanmayacaktır. Pulmoner emboli şüpheli hastalarında gerekli tetkikler (CRP, D-dimer, bt anjiyografi, sin-tigrafi) yapılacaktır

Pulmoner emboli dışında ek bir patoloji tespit edilirse bunun tedavisi eksiksiz bir şekilde devam edecektir.

Çalışma kapsamında herhangi bir deneysel uygulama yapılmayacaktır.

Çalışma kapsamında herhangi bir olası risk söz konusu değildir.

Çalışma kapsamında olası bir risk söz konusu değildir. Tahmin edilmeyen herhangi bir risk ile karşılandığında çalışma sonlandırılacaktır.

Çalışma prosedürü hastaların tedavi prosedüründe herhangi bir engel teşkil etmeyecektir.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
Bilgi Verebilecek Kişi:	
VELİ, VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza:
Yakınlığı:	
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza

Ek-B. HMKÜ Etik Kurul Onay Belgesi

HATAY MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pulmoner emboli şüpheli hastalarda CRP, D-Dimer/CRP nin klinik olasılıkla ilişkisi ve tanılal değeri
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/12

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	25/10/2019-150	1
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
		SİGORTA
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	ILAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10	Tarih: 16/01/2020
	KARAR 10- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Cenk BABAYİĞİT'in "Pulmoner emboli şüpheli hastalarda CRP, D-Dimer/CRP nin klinik olasılıkla ilişkisi ve tanılal değeri" isimli çalışmasının görüşülmesi; isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) çalışmanın maddi olarak desteklendiğine dair alınan belgelerin Kurulumuza ulaştıktan sonra Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım	İmza
Prof.Dr..Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Yunus Günkân

Doğum Yeri: Diyarbakır

Doğum Tarihi: 06.06.1988

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Adana Ümmü Gülsüm Hilmi Cananoğlu İlköğretimokulu, 2004(İlköğretim)

Adana Tepebağ Lisesi, 2007 (Lise)

Kayseri Erciyes Üniversitesi, 2015 (Üniversite)

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı (Uzmanlık)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Bingöl Genç Devlet Hatanesi, 2015-2016

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 2016-2020

E-posta: yunus_gunkan@hotmail.com