

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ACİL SERVİSTE PULMONER TROMBOEMBOLİDEN
ŞÜPHELENİLEN KANSER HASTALARINDA D-DİMER
TETKİKİNİN TANISAL DEĞERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Muhammed Sani ÇEVİK

ACİL TIP ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Sinan GENÇ

Ankara, 2023

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Acil Serviste Pulmoner Tromboemboliden Şüphelenilen Kanser Hastalarında D-Dimer Tetkikinin Tanısal Değerinin İncelenmesi” başlıklı tez, bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup tüm cümleler ve yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 17/04/2023 tarihinde, 2023/233.numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Muhammed Sani ÇEVİK

Tarih: 05.06.2023

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Acil Serviste Pulmoner Tromboemboliden Şüphelenilen Kanser Hastalarında D-Dimer Tetkikinin Tanısal Değerinin İncelenmesi

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 14	% 4	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Muhammed Sani Çevik
Ödev başlığı:	Muhammed Sani Çevik
Gönderi Başlığı:	Acil Serviste Pulmoner Tromboemboliden Şüphelenilen Kan...
Dosya adı:	Tez_Turnittin.docx
Dosya boyutu:	1.23M
Sayfa sayısı:	50
Kelime sayısı:	10,072
Karakter sayısı:	69,327
Gönderim Tarihi:	06-Haz-2023 01:45ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2110219708

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Muhammed Sani ÇEVİK	Sınav tarihi: 15 / 06 / 2023
Anabilim/Bilim Dalı	: Acil Tıp Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Dr. Öğr. Üyesi Sinan GENÇ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: <i>Acil Serviste Pulmoner Tromboemboliden Şüphelenilen Kanser Hastalarında D-Dimer Tetkikinin Tanısal Değerinin İncelenmesi</i>	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Onur POLAT
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Müge GÜNALP ENEYLİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Dr. Öğr. Ü. Sinan GENÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem Sevda ÇEVİK'e ve babam Sebağutulah ÇEVİK'e verdikleri emeklerine ve kattıkları değere, tez yazma sürecimde desteğini eksik etmeyen sevgili eşim Sedef UYAR ÇEVİK'e,

Mesleki eğitimimde gösterdikleri emeklerinden dolayı başta tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Sinan GENÇ olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Onur POLAT'a, Prof. Dr. Müge GÜNALP ENEYLİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Ayça KOCA'ya ve Öğr. Gör. Dr. Ahmet Burak OĞUZ'a, Uz. Dr. Serdar GÜRLER'e

Asistanlık eğitimi süresince yanımda duran desteğini eksik etmeyen Dr. Merve TÜRKER'e ve Ankara Tıp Fakóltesi Acil Tıp Anabilim Dalında bulunan mesai arkadaşlarıma Gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Muhammed Sani ÇEVİK

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	i
ÖZGÜNLÜK RAPORU	ii
KABUL ONAY SAYFASI	iii
ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Epidemiyoloji	4
4.2. Patofizyoloji	5
4.3. Predispozan Faktörler	7
4.4. Semptom ve Bulgular	9
4.5. Pulmoner Toromboembolide Tanısal Yaklaşım	11
4.6. Risk Skorlamaları	12
4.6.1 Wells Klinik Skoru	12
4.6.2 Revize Geneva Klinik Skoru	13
4.7. Laboratuvar Testleri	13
4.7.1. D-Dimer Testi	13
4.7.2. Kan Gazı	14
4.8. Görüntüleme Yöntemleri	14
4.8.1. Akciğer Grafisi	14
4.8.2. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi	15
4.8.3. Akciğer Sintigrafi	15
4.8.4. MR Anjiyografi	16
4.8.5. Pulmoner Anjiyografi	16
4.8.6. Ekokardiyografi	16
4.8.7. Kompresyon Ultrasonografisi (KUSG)	18
4.8.8. Elektrokardiyografi	18
4.9. Tanı Algoritmaları	18

4.10. Pulmoner Tromboemboli Yönetimi.....	19
4.10.1. Hemodinamik Stabilite	19
4.10.2. Pulmoner Tromboemboli Ciddiyet İndeksi	23
4.11. Tedavi	23
4.12. Kanser Hastalarında Pulmoner Tromboemboli	27
4.12.1. Tanısal Yaklaşım	27
4.12.2. Kanser Hastalarında D-Dimer	28
5. GEREÇ ve YÖNTEM	29
6. BULGULAR	30
7. TARTIŞMA.....	41
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	48
9. KAYNAKLAR.....	49

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AKG	: Arteriyel Kan Gazı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DOAK	: Doğrudan Oral Antikoagülan
DVT	: Derin Ven Trombozu
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme Linked İmmuno Sorbent Assay
INR	: İnternational Normalized Ratio
KUSG	: Kompresyon Ultrasonografisi
LV	: Sol Ventrikül
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
NPV	: Negatif Prediktif Değer
pCO ₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PERC	: Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri
PESI	: Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi
PIOPED	: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
RV	: Sağ Ventrikül
SaO ₂	: Oksijen Saturasyonu
SH	: Standart Heparin
TTE	: Trans Torasik Ekokardiyografi
V/P	: Ventilasyon Perfüzyon Oranı
VTE	: Venöz Tromboembolizm

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.3.: PTE'nin Risk Faktörleri	8
Tablo 4.4.: PTE' li Hastalarda Semptom ve Bulgular	11
Tablo 4.6.1.: Wells Skoru	12
Tablo 4.6.2.: Revize Geneva Skoru	13
Tablo 4.10.1.: Pulmoner Tromboembolizmde Hemodinamik İnstabilite Tanımı	19
Tablo 4.10.2.: Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi (PESI)	23
Tablo 6.1.: Sürekli Değişkenlere Ait Demografik Veriler.....	32
Tablo 6.2.: Revize Geneva Skorunun PTE'de Anlamlılığı.....	33
Tablo 6.3.: Hastaların Kansere Progresyonu ve Tedavi Şekilleri.....	34
Tablo 6.4.: Hastaların Kansere Tiplerine Göre PTE Varlığı	35
Tablo 6.5.: D-Dimer Düzeyinin PTE Varlığını Öngörmede ROC Analiz Sonuçları	38
Tablo 6.6.: D-Dimer Düzeyinin Kesme Değerleri.....	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.2.: PTE Sonrası Gaz Değişimini Etkileyen Mekanizmaların Özeti	6
Şekil 4.8.6.: Sağ Ventrikül Aşırı Basıncının Değerlendirilmesinde Trans Torasik Ekokardiyografi Parametrelerin Gösterimi.	17
Şekil 4.10.1.1.: Stabil PTE' li Hastada Tanı Algoritması	20
Şekil 4.10.1.2.: Unstabil PTE' li Hastada Tanı Algoritması	22
Şekil 4.11.1.: PTE' li Hastada Tedavi Algoritması	25
Şekil 4.11.2.: Yüksek Klinik Olasılıklı Hastalarda Tedavi Algoritması	26
Şekil 6.1.: Akış Şeması.....	30
Şekil 6.2.: Cinsiyete Göre PTE Olan ve PTE Olmayan Hastaların Dağılımı	31
Şekil 6.3.: PTE Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda D-Dimer Düzeyinin ROC Analizi	36
Şekil 6.4.: Düşük Olasılık Grubunda PTE Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda D-Dimer Düzeyinin ROC Analizi.....	37
Şekil 6.5.: Orta Olasılık Grubunda PTE Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda D-Dimer Düzeyinin ROC Analizi	37
Şekil 6.6.: Yüksek Olasılık Grubunda PTE Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda D-Dimer Düzeyinin ROC Analizi.....	38

1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na başvuran pulmoner emboli (PTE) şüphesiyle pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTPA) görüntülemesi yapılan kanser hastalarında D-Dimer testinin tanısal performansının incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak planlanan çalışmada 01.01.2018- 31.12.2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Acil Servise başvuran PTE şüphesiyle BTPA çekilen kanser tanılı hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların çalışmada kullanılacak verileri çalışma formuna kaydedildi. Revize Geneva Skoru, Khorana skoru, kan gazı analizi sonuçları (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃, laktat), laboratuvar test sonuçları (hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve platelet dağılım hacmi), D-Dimer düzeyi ve BTPA'da PTE varlığı (PTE var/PTE yok) incelendi. Hasta sonlanımı olarak; BTPA'da PTE varlığı (PTE var/PTE yok) incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %39,8'i kadın (n=193) ve %60,2'si erkek (n=292) idi. Hastaların yaş ortalamasının 68,05±12,085 yıl olduğu saptandı. Hastaların %30,3'ünde (n=147) PTE saptandı. PTE saptanan hastaların düşük olasılıklı kategoride %25,9'u , orta olasılıklı kategoride %28,6'sı ve yüksek olasılıklı kategoride %60,7'si idi. Çalışmamızda PTE saptanan hastalarda (n=147) D-Dimer düzeyinin ortalaması 5773,44 ±764,43 (%95 Güven Aralığı: 4262,66-7284,23) ng/mL ve ortancası 2813 (IQR: 5147) ng/mL, Düşük olasılık grubunda D-Dimer için ≥1950 ng/mL eşik değerinin PTE varlığını öngörmeye duyarlılığının %71,4 ve özgüllüğünün %75 olduğu saptandı. Bu eşik değer için Negatif Prediktif Değerin %88,2 olduğu saptandı. Orta olasılık grubunda D-Dimer için ≥1750 ng/mL eşik değerinin PTE varlığını öngörmeye duyarlılığının %73,2 ve özgüllüğünün %58 olduğu saptandı. D-Dimer düzeyinin 500 ng/mL ve 1750 ng/mL eşik değerleri PTE varlığı açısından karşılaştırılmıştır. Orta olasılık grubunda D-Dimer düzeyinin ≥1750 ng/mL olmasının PTE (+) olasılığı (OR=3,763 %95CI: 2,379-5,954), D-Dimer düzeyinin ≥500 ng/mL olmasına göre (OR=2,125 %95CI: 1,069-4,220) daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda klinik olasılık değerlendirmesinin (Revize Geneva Skoru) kanser hastaların kanseri olmayan hastalara göre daha az klinik fayda sağladığı ve D-Dimer testi için kanser hastalarında daha yüksek eşik değerlerin kullanılmasıyla tanısal performansın artırılabilceğini ortaya koyduk.

Anahtar Sözcükler: Kanser, Pulmoner Tromboemboli (PTE), D-Dimer, Acil Servis

2. ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to examine the diagnostic performance of D-Dimer test in cancer patients who underwent pulmonary computed tomography angiography (CTPA) imaging with the suspicion of pulmonary embolism (PTE) who applied to the Emergency Medicine Department of Ankara University Faculty of Medicine Ibni Sina Research and Practice Hospital.

Material and method: In the retrospective study, patients diagnosed with cancer who applied to Ankara University Faculty of Medicine Ibni Sina Hospital Emergency Department between 01.01.2018 and 31.12.2022 and underwent CTPA with the suspicion of PTE were included in the study. The data of the patients to be used in the study were recorded in the study form. Revised Geneva Score, Khorana score, blood gas analysis results (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃, lactate), laboratory test results (hemoglobin, white blood cell count, platelet count, and platelet distribution volume), D-Dimer level, and PTE in BTPA presence (PTE present/no PTE) was examined. As the patient outcome; Presence of PTE (presence of PTE/no PTE) in BTPA was examined.

Results: Of the patients included in the study, 39.8% were female (n=193) and 60.2% were male (n=292). The mean age of the patients was 68.05±12.085 years. PTE was detected in 30.3% of the patients (n=147). Patients with PTE were 25.9% in the low-probability category, 28.6% in the medium-probability category, and 60.7% in the high-probability category. In our study, in patients with PTE (n=147), the mean D-Dimer level was 5773.44 ±764.43 (95% Confidence Interval: 4262.66-7284.23) ng/mL and the median was 2813 (IQR: 5147) ng/mL. In the low probability group, a threshold value of ≥1950 ng/mL for D-Dimer was found to have a sensitivity of 71.4% and a specificity of 75% in predicting the presence of PTE. The Negative Predictive Value for this threshold value was found to be 88.2%. In the intermediate probability group, a cut-off value of ≥1750 ng/mL for D-Dimer was found to have a sensitivity of 73.2% and a specificity of 58% in predicting the presence of PTE. Threshold values of 500 ng/mL and 1750 ng/mL of D-Dimer were compared for the presence of PTE. PTE (+) probability of D-Dimer level ≥1750 ng/mL in the intermediate probability group (OR=3.763 95%CI: 2.379-5.954) compared to D-Dimer level ≥500 ng/mL (OR=2.125 95%CI: 1.069- 4,220) was found to be higher.

Conclusion: In our study, we demonstrated that clinical probability assessment (Revised Geneva Score) provides less clinical benefit in cancer patients than in non-cancer patients, and that diagnostic performance can be improved by using higher cutoff values for D-Dimer testing in cancer patients.

Key Words: Cancer, Pulmonary Thromboembolism (PTE), D-Dimer, Emergency Service

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Klinik olarak derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner tromboembolizm (PTE) olarak ortaya çıkan venöz tromboembolizm (VTE), dünya çapında miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen üçüncü akut kardiyovasküler sendromdur (1). Epidemiyolojik çalışmalarda, PTE için yıllık insidans oranları 100.000 popülasyonda 39-115 arasında değişmektedir (2,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde, sürveyans verileri her yıl yaklaşık 60.000 ile 100.000 kişinin VTE' den öldüğünü göstermektedir (3).

VTE için güçlü predispozan faktörler arasında majör travma, alt ekstremitte kırıkları, kalça ve diz protezi operasyonu, omurilik yaralanması ve daha önce geçirilmiş VTE öyküsü sayılabilir (4,5). Kanseri, VTE için iyi bilinen bir predispozan faktördür ve VTE atağını takiben tüm nedenlere bağlı ölümler için önemli bir risk faktörüdür (6). Akut PTE' nin klinik belirtileri ve semptomları spesifik değildir ve ancak dispne, göğüs ağrısı, presenkop/senkop veya hemoptizi sıklıkla PTE' yi düşündürür. Semptomlara ek olarak, VTE için predispozan faktörlerin bilinmesi hastalığın klinik olasılığını belirlemede önemlidir, ancak PTE' li hastaların %40'ında predispozan bir faktör saptanmaz (7). PTE konusunda farkındalığın artması ve başta bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) olmak üzere noninvaziv görüntüleme testlerinin giderek yaygınlaşması geçmişe göre daha sık PTE tanısının konulmasına neden olmuştur (8).

Akut tromboz varlığında plazmada bir fibrin yıkım ürünü olan D-Dimer seviyesi, pıhtılaşma ve fibrinolizisin eşzamanlı aktivasyonu nedeniyle yükselir. D-Dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir. Kantitatif Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) veya ELISA' dan türetilmiş testler $\geq 95\%$ lik bir tanısal duyarlılığa sahiptir ve ön test olasılığı düşük veya orta olan hastalarda PTE' yi dışlamak için kullanılabilir (8). Normal bir D-Dimer seviyesi akut PTE veya DVT ihtimalini azaltır. Öte yandan, yükselmiş D-Dimer düzeylerinin pozitif prediktif değeri düşüktür. D-Dimer ayrıca kanser hastaları başta olmak üzere, hastanede yatan hastalarda, şiddetli enfeksiyon veya enflamatuvar hastalıkta ve gebelik sırasında sıklıkla yükselir (8–10).

Kanser hastalarının VTE riski, genel popülasyona veya kanseri olmayan hastalara kıyasla daha fazladır ve rölatif risk oranı 4 ile 7 arasındadır (11). Kanserli hastalardaki artmış VTE eğiliminin, kanser hücreleri ile pıhtılaşma sistemi arasındaki etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir (12). Bununla birlikte VTE' si olmayan kanserli hastalarda da yaygın bir pıhtılaşma aktivasyonunu ve fibrinolizis sonucu yüksek D-Dimer seviyeleri saptanabilir (12). Bu çalışmanın amacı acil servise PTE şüphesiyle başvuran kanser hastalarında çekilen BTPA' da PTE' yi öngörmede D-Dimer testinin tanısal performansının incelenmesidir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Epidemiyoloji

DVT veya PTE olarak ortaya çıkan VTE, dünya çapında miyokard enfarktüsü ve felçten sonra en sık görülen üçüncü akut kardiyovasküler sendromdur (1).

PTE için yıllık görülme sıklığı 100.000 kişi içinde 39-115 arasında değişmektedir; DVT için de 100.000 kişi içinde 53-162 arasında değişmektedir (2). VTE görülme sıklığı, yaş ile artmakta olup 80 yaş üstü bireylerde neredeyse sekiz kat daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (2). PTE' li hasta sayındaki gözlemlenen bu artış, yaşlanan toplumda risk altındaki hasta sayısının artması ve ayrıca görüntüleme tekniğinde gelişim ile ilişkili olabilir (13).

Akut PTE genellikle hastaneye yatış gerektiren önemli morbidite, mortalite nedeni ve yüksek maliyet ile ilişkilidir (13). Avrupa Birliğinde tahmini ekonomik yük ortalama 8.5 milyar dolardır (14). VTE önlenabilir hastalık olmasına karşı VTE' nin önümüzdeki yıllarda dünya çapında sağlık sistemleri üzerinde giderek artan bir yük oluşturacağını düşünülebilir.

PTE' nin kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında üst sıralarda yer alır (3). Avrupa'da 2004 yılında 370.000'den fazla ölüm VTE ile ilişkiliydi (15). Bu hastaların %34' ü, tedavi öncesi aniden veya sonraki birkaç saat içinde öldü. Diğer hastaların %59' unda ölümden sonra akut PTE tanısı aldı ve ölen hastaların sadece %7' sinde ölümden önce doğrulanmış PTE tanısı kondu (15). PTE' nin etkili tanı ve tedavinin artması, kılavuzlara daha iyi uyum prognoz üzerinde önemli bir pozitif etki göstermiştir (16,17). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda akut PTE vaka ölüm oranlarının azalıyor olabileceğini düşündürmektedir (2,16,18).

VTE, kanser hastalarında sık görülen bir komplikasyondur ve kliniklerde değerlendirme için en sık başvuru nedenlerinden biri haline gelmektedir. Kanser ile ilişkili VTE (CAT) dünya çapında artmaktadır. Amerika Birleşik Devletinde (ABD) ulusal bir araştırmasında, CAT oranı 1989' da %1,5' ten 1999' da %3,5' e yükseldi (19). Avrupa ve Kuzey Amerikadaki çeşitli popülasyon çalışmalarında yeni VTE epizotlarının %17-29' u malignitesi olan hastalarda ortaya çıkmıştır (11).

Kanser, VTE yakından ilişkili olup VTE riskini dört ile yedi kat arttırır (11). Kanser hastalarında VTE ile ilgili bir meta-analizde (19), düşük riskli kanser hastalarında VTE riski yıllık 1000 hastada 13 iken, yüksek riskli hastalarda (yüksek dereceli veya metastatik hastalığı olan veya ilişkili artan risk) VTE oranı yıllık 1000 hasta başına 68 olduğu gösterildi. Kanser hastalarında VTE oluşumu prognostik bir öneme sahip olup artmış mortalite ile ilişkilidir (20).

Kanser hastaları için PTE tanısı, risk sınıflandırması ve tedavi ikilemleri gösterilmiştir (8). Yaşa göre düzeltilmiş D-Dimer tespiti (21) ile birlikte PTE için ön test olasılığını belirlemeye yönelik 2 adımlı yaklaşım, PTE ile başvuran kanser hastalarında bir sorun olabilir (22).

Bir çalışmada PTE şüphesi olan 429 kanser hastasının %25,2' sinde PTE tanısı konmuştur. Aynı çalışmada PTE olduğu şüphelenilen kansersiz hastaların oranı %19 idi. Kanserli hastaların %19,7' sinde normal yaşa göre ayarlanmış düşük D-Dimer düzeyi ve düşük ön test olasılığı vardı. Kanser olmayan hastalarda ise bu oran %41,9 idi (15). Bu da PTE teşhisini daha zor hale getirmekte ve doğru teşhis için daha sık görüntüleme çalışmaları gerektirmektedir. Hastaların %87,4' ünde PTE tanısını dışlamak veya doğrulamak için BTPA gereklidir.

Kanserli hastaların başlangıçta daha yüksek D-Dimer seviyelerine sahip oldukları (pıhtılaşmanın doğal aktivasyonu nedeniyle) daha yüksek tromboz riski ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (23). Wells skoru ile PTE için ön test olasılığını belirlemek de zordur, çünkü orijinal Wells skorunda malignite PTE tanısı için risk kriterlerinden biridir. PTE' li kanser hastaları Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) skoruna göre de düşük riskli olmayan hasta grubu sınıfına sokar. Böylelikle PTE şüphesi olan kanserli hastalar için kesin bir algoritma olmayıp çoğu hastalara ileri tetkik ve tedavi yapılmaktadır.

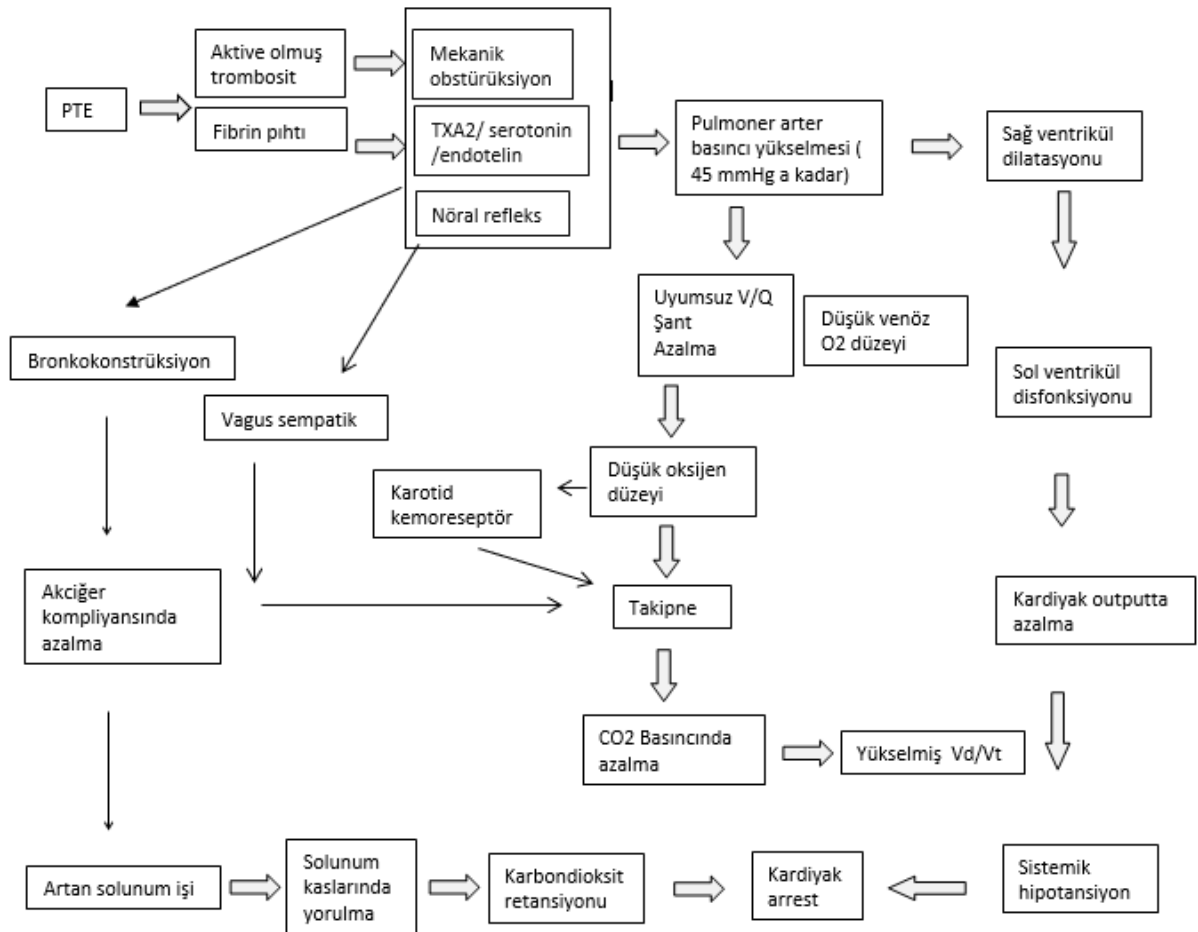
4.2. Patofizyoloji

Genellikle DVT' nin bir komplikasyonu olarak meydana gelir. Trombüs çoğunlukla alt ekstremitenin proksimal venlerinden (iliyak, femoral ve popliteal) kaynaklıdır. Proksimal DVT' si olan hastaların %50' den fazlasında tanı anında PTE mevcuttur (7,24–26). Venöz staz, vasküler endotelial hasar ve hiperkoagülabiliteden oluşan Virchow triadının, trombüs oluşumunda ve VTE patogenezinde önemli rolü vardır (27).

Akut PTE, hemodinamide, gaz değişimi ve akciğer mekanik kapasitesinde bozulmaya neden olur. Emboli, pulmoner dolaşımı etkiler etkilemez serotonin/ tromboksan/ endotelin salınımı ve nöral refleks aracılığıyla mekanik vasküler obstrüksiyon ve vazokonstriksiyona bağlı olarak pulmoner basınçta artışa neden olur (28). Pulmoner basınçtaki bu artış, sağ ventrikül (RV) dilatasyonu, RV yetmezliği, sol ventrikül (LV) dolum basıncında azalma, kalp debisinde azalma ve kardiyojenik şok yoluyla hemodinamikleri etkileyebilir. Ayrıca gaz değişimini etkileyerek ventilasyon-perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğuna, alveol kapiller yüzeyin azalmasına, intrapulmoner ve intrakardiyak şantların açılmasına neden olarak hipoksi oluşur (29,30).

Karotis kemo reseptörleri hipoksiyi tanıyarak solunum merkezini daha fazla uyarır ve takipne oluşur. Arteriyel karbondioksit basıncı (pCO_2) düşer. Hipokapni ve serotonin salınımı bronkokonstriksiyonu indükler. Akciğer kompliyansı da azalarak solunum işi artar. PTE yeterince şiddetliyse, solunum kaslarında yorgunluk meydana gelir ve ardından pCO_2 yükselir (31). Solunum merkezi; solunumsal ve metabolik asidoz, hipoksi ve düşük kan perfüzyonuna duyarlı olduğundan, kardiyο respiratuar arrest meydana gelebilir.

PTE sonrası pulmoner basınçta artış olur ve perfüzyonda heterojenite oluşur. Hipoksi, düşük V/Q alanlarından kaynaklanır. Hipokapni yüksek V/Q'ya bağlıdır ve bronkospazma neden olabilir. Solunum işi artar ve PTE şiddetine katkıda bulunur (31). Patofizyolojik değişimler Şekil 4.2.' de özetlenmiştir (31).



Şekil 4.2.: PTE Sonrası Gaz Değişimini Etkileyen Mekanizmaların Özeti

4.3. Predispozan Faktörler

1856 yılında Virchow tarafından tanımlan tıratıda damar içi pıhtılaşmaya yol açan endotel hasarı, hiperkoagülabilitite ve staz faktörleri rol alır. VTE olgularının %75' inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörlerden kaynaklanır (7). Hasta kaynaklı edinsel risk faktörleri ile çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile gelişir.

Çalışmalarda en sık bildirilen risk faktörleri geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, majör travma, cerrahi, yakın tarihte hastane yatışı, immobilitite, obezite ve eşlik eden kalp hastalıklarıdır (16,32–34). Bu risk faktörleri Tablo 4.3' de gösterilmiştir (8).

Kanserde histolojik tipine göre de VTE oluşma riski değişmekle beraber VTE gelişimi için en riskli kanserler; akciğer, gastrointestinal, jinekolojik ve beyin kanserleridir. Metastatik kanserlerde risk daha da yüksektir (35–37).

Çalışmalarda saptanan diğer risk faktörleri ise; östrojen içeren gebelik önleyici ilaçlar veya hormon tedavileri, gebelik, lohusalık, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve Behçet hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklardır (25–27).

Tablo 4.3.: PTE'nin Risk Faktörleri

Güçlü Risk Faktörleri (Risk Oranı >10 Kat) • Alt ekstremitede kırık • Son 3 ayda Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatış öyküsü olması • Kalça veya diz protezi • Majör travma • Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü • Geçirilmiş VTE • Spinal kord hasarı
Orta Risk Faktörleri (Risk Oranı 2 -9 Kat) • Artroskopik diz cerrahisi • Otoimmün hastalık • Kan transfüzyonu • Santral venöz kateter • İntravenöz kateterler • Kemoterapi • Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetersizliği • Eritropoez uyarıcı ajanlar • Hormon replasman tedavisi • İn vitro fertilizasyon • Oral kontraseptif tedavi • Postpartum tedavi • Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV) • İnflamatuvar bağırsak hastalığı • Kanser (metastaz varlığında risk yüksek) • Paralitik inme • Süperfisiyal ven trombozu Trombofili
Zayıf Risk Faktörleri (Risk Oranı < 2 Kat) • Üç günden fazla yatak istirahati • Diabetes mellitus • Arteriyel hipertansiyon • Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu) • İleri yaş • Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi) • Obezite • Gebelik • Variköz venler

4.4. Semptom ve Bulgular

DVT' nin tipik semptomları bacakta ağrı, ağırlık hissi ve kramplardır. Bu şikayetler günler içinde artabilir ve bir aşamadan sonra daha hızlı ilerleyerek bacakta şişme/ çap artışı ve mavi-kırmızı veya siyanotik renk değişikliği gelişir (38).

Fizik muayenede; tek taraflı baldırda çap artışı (diğerine kıyasla > 3 cm çap farkı), tek taraflı gode bırakan ödem ve varis gözlenir. Ayrıca popliteal alanda ağrı, dizin ekstansiyonu ile popliteal bölgede ağrının tetiklenmiş olması, ayağın dorsifleksiyonu ile baldırdaki ağrının tetiklenmesi (Homans belirtisi) gibi bulgular saptanabilir. Buna karşın fizik muayenede baldırda duyarlılık olan hastaların sadece yarısında DVT kanıtlanmaktadır. Klinik tanı olguların yarısında hatalı olmaktadır (38).

DVT ile gelen hastaların kabaca üçte birinde asemptomatik PTE eşlik eder (39). DVT saptanan PTE olgularında; DVT saptanmayan olgulara göre mortalite ve nüksün daha sık olduğu bildirilmiştir (40).

Pulmoner tromboembolizm klinik tabloları; masif, submasif ve nonmasif olarak sınıflandırılır. Masif PTE' de hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Submasif PTE' de, normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur. Nonmasif PTE' de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur. Bu sınıflama komplike klinik seyir, mortalite riski ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir (8).

Akut PTE' nin klinik belirtileri ve semptomları spesifik değildir. Çoğu durumda, dispne, göğüs ağrısı, presenkop/ senkop veya hemoptizisi olan bir hastada PTE' den şüphelenilir (41–43). Hemodinamik instabilite, ciddi derecede azalmış hemodinamik rezerv ile merkezi veya yaygın PTE' yi gösterdiğinden, klinik tablonun nadir fakat önemli bir şeklidir (44).

Önceden kalp yetmezliği veya pulmoner hastalığı olan hastalarda, kötüleşen dispne PTE' yi gösteren tek semptom olabilir. Göğüs ağrısı, PTE' nin sık görülen bir semptomudur ve genellikle pulmoner enfarktüse neden olan distal emboli nedeniyle plevral tahrişten kaynaklanır (45). Santral PTE' de göğüs ağrısı, muhtemelen sağ ventrikül iskemisini yansıtan ve akut koroner sendrom veya aort diseksiyonundan ayırıcı tanı gerektiren tipik bir anjina karakterine sahip olabilir. VTE için predispozan faktörlerin bilgisi, mevcut predispozan faktörlerin sayısı ile artan hastalığın klinik olasılığını belirlemede önemli olmasına karşın PTE'li hastaların %40'ında herhangi bir predispozan faktör bulunmaz (7).

Hipoksemi siktir, ancak hastaların ≤ 40 'ında normal arteriyel oksijen satürasyonu (SaO_2) ve %20'sinde normal alveolar arteriyel oksijen gradiyenti vardır (46,47). Ülkemizdeki

çeşitli merkezlerin verilerini içeren bir analizde bazı semptom ve bulguların görülme sıklıkları şöyledir (48–50). Nefes darlığı (%50.7- 81.5), batıcı göğüs ağrısı (%55.1-84.8), hemoptizi (%14-58.8), çarpıntı (%10.1-50), öksürük (%31.9-78.4), takipne (%6.1-80), taşikardi (%10.1-50), ral (%25.6-53.2), siyanoz (%4.1-38), DVT (%16.9-56.4). PTE' li hastalarda görülen semptom ve bulgular Tablo 4.4. de gösterilmiştir (8).

Senkop, PTE olgularının %9-35'inde görülen daha yüksek mortalite ile ilişkili önemli bir bulgudur. Daha çok ana dalların embolisi ile kaynaklanan senkop, yaşlılarda gençlere göre daha sık başvuru nedenidir (44,51,52). VTE insidansı ilerleyen yaşla beraber artmakta, dolayısıyla atipik klinik tabloların tanımlanmasının önemi de artmaktadır. Bir çalışmada, kadınlarda senkop benzeri semptomlarla atipik tabloların, daha sık olduğu görülmüştür (53). Ayrıca kanser hastalarında asemptomatik PTE oranı yüksek bulunmuştur (54).

Olguların %25-30 unda santral damarın tıkanması ile dispne ve hipoksemi bulguları ön plandadır. Dispne periferik embolilere kıyasla daha ağırdır. Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanığında, ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Tıkanma çoğunlukla iki taraflıdır. Santral PTE' de, göğüs ağrısı tipik anjina karakterinde olabilir, muhtemelen sağ ventrikül iskemisini yansıtır ve akut koroner sendrom veya aort diseksiyonu ile ayırıcı tanıya gitmek gerekir (55). Elektrokardiyografide V1-V4'te T dalgalarının inversiyonu, V1'de bir QR paterni, S1Q3T3 paterni ve inkomplet veya komplet sağ dal bloğu gibi sağ ventrikül yüklenmesini gösteren değişiklikler genellikle daha ciddi PTE vakalarında bulunur. Daha hafif vakalarda, hastaların %40' ında mevcut olan tek anormallik sinüs taşikardisi olabilir (56).

Olguların %60-70' inde daha küçük trombüsler, daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatır. Plöritik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilir. Dispne santral embolilere kıyasla daha hafiftir ve geçici olabilir. Bu olgularda hemoptizi daha sıktır. Periferik tıkanmalarda infarktüs oluşma olasılığı daha yüksek olup %10 civarındadır (55).

Tablo 4.4.: PTE' li Hastalarda Semptom ve Bulgular

Semptomlar	Bulgular
Sık görülenler: (>%50) Dispne Ani başlayan dispne Plöritik göğüs ağrısı Orta sıklıkla görülenler: (%16-49) Öksürük Baş dönmesi/ presenkop Senkop Bacakta şişme, ağrı Daha az sıklıkta görülenler: (<%15) Yavaş başlangıçlı dispne Ortopne Hemoptizi Anjina benzeri göğüs ağrısı Wheezing Çarpıntı	Takipne (>20/dk) Taşikardi (>100/dk) Anksiyete Ateş Bacakta şişme/hassasiyet Göğüs duvarında hassasiyet Sağ ventrikül yetmezliği bulguları (boyun venlerinde distansiyon, sağ ventrikül S3)

4.5. Pulmoner Toromboembolide Tanısal Yaklaşım

Klinik karar, genellikle ayırıcı tanı için göğüs röntgeni ve elektrokardiyogram gibi yaygın testleri içerir. Bununla birlikte, klinik yargı standardizasyondan yoksun olduğundan, birkaç klinik tahmin kuralı geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılan tahmin kuralları Revize Geneva Kuralı ve Wells Kuralıdır (57).

Her iki tahmin kuralı da klinik uygulamada adaptasyonu artırmak amacıyla basitleştirilmiş olup (58,59) çalışmalar ile doğrulanmıştır (60,61). Kullanılan skordan bağımsız olarak, düşük olasılıklı kategoride %10, orta olasılıklı kategoride %30 ve yüksek olasılıklı kategoride de %65 oranında PTE olması beklenebilir (62). İki seviyeli sınıflandırma kullanıldığında, PTE' si kanıtlanmış hastalarda PTE olası değil kategorisi %12 ve PTE olası kategorisi %30 PTE saptanır (62). Bu kurallar prospektif karşılaştırma çalışması ile benzer bir performans göstermiştir (60).

Nefes darlığı veya göğüs ağrısı olan her hastada PTE aranması, gereksiz testlerin yüksek maliyetine ve komplikasyonlarına neden olabilir. Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri

(PERC), acil servis hastaları için PTE olma olasılığı çok düşük olan ve teşhis çalışmasına bile başlanamayacak kadar düşük riskli olan hastaları seçmek amacıyla geliştirilmiştir (63). PERC; yaş < 50; nabız < 100 atım/dakika; SaO₂ >%94; bacaklarda çap farkı yok; hemoptizi yok; yakın zamanda travma veya ameliyat olmaması; VTE öyküsü yok; ve oral hormon kullanımı yok. Semptomlarını içerir.

Çalışmalar PERC kuralının tüm kriterlerini karşılayan düşük klinik olasılığı olan hastaların güvenli bir şekilde dışlanması önermiştir (63,64).

4.6. Risk Skorlamaları

4.6.1 Wells Klinik Skoru

Klinik skora ve parametreleri aşağıdaki Tablo 4.6.1 de gösterilmiştir (42).

Tablo 4.6.1.: Wells Skoru

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
DVT semptom ve bulguları olması	3	1
Alternatif tanın olmaması	3	1
Taşikardi (>100/dakika)	1.5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5	1
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1	1
Malignite öyküsü	1	1
	Wells	Basitleştirilmiş Wells
	<2 puan: Düşük Klinik 2-6 puan: Orta Klinik >6 puan: yüksek klinik	0-1 Puan: PTE olası değil >2 Puan : PTE olası

4.6.2 Revize Geneva Klinik Skoru

Klinik skorum ve parametreleri aşağıdaki Tablo 4.6.2 de gösterilmiştir (59).

Tablo 4.6.2.: Revize Geneva Skoru

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
Bacanın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem/ şişlik	4	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
Kalp Hızı: 75-94 /dakika	3	1
Kalp Hızı: >95 / dakika	5	2
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktür öyküsü	2	1
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü	3	1
Hemoptizi	2	1
Aktif kanser varlığı	2	1
>65 yaş	1	1
	Modifiye Geneva 0-3 puan: Düşük Klinik 4-10 puan: Orta Klinik >10 puan: yüksek klinik 0-5 puan olası değil >5 puan ise olası	Basitleştirilmiş Geneva 0-1 Puan: Düşük 2-4 Puan : orta >4 Puan: yüksek 0-2 puan: olası değil >2 puan: olası

4.7. Laboratuvar Testleri

4.7.1. D-Dimer Testi

Çapraz bağı fibrinin bir yıkım ürünü olan plazma D-Dimeri, VTE tanısında kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Akut pıhtısı olan hastalarda D-Dimer seviyeleri yükselir. Bu nedenle, normal D-Dimer seviyesi akut VTE' yi dışlar (65). D-Dimer bir dışlama testi olarak kullanıldığından, testin duyarlılığı çok önemlidir. Kantitatif ELISA veya ELISA' dan türetilen testler %95' in üzerinde duyarlılığa ve %40 civarında bir özgüllüğe sahiptir(66). D-Dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir ve normal bir D-Dimer seviyesi akut PTE veya DVT' yi dışlar. Öte yandan, yükselmiş D-Dimer düzeylerinin pozitif prediktif değeri düşüktür PTE' nin doğrulanması için yetersizdir (66).

Acil serviste, negatif bir D-Dimer düşük veya muhtemel olmayan klinik olasılıklı hasta grubunda daha fazla test yapılmadan PTE' yi dışlayabilir (67). PTE' den şüphelenilen ayakta tedavi gören hastaların %30' unda daha fazla test yapılmadan PTE' nin güvenli bir şekilde

dışlanmasına izin verir(68,69). Düşük veya orta klinik olasılığı olan hastalarda negatif bir D-Dimer ile tedavi edilmeyen hastaların 3 aylık tromboembolik riskin <%1 olduğunu göstermiştir (67).

D-Dimer ölçümünün sadece klinik bir PTE şüphesi ortaya çıktıktan sonra ve toraks görüntülemesi yapılacak hastalarda yapılması gerektiğini hatırlamak önemlidir (70). Önceden PTE şüphesi olmayan bir hastada pozitif bir D-Dimer testi klinik olarak anlamlı bir bulgu değildir. D-Dimer seviyeleri kanser, inflamasyon, enfeksiyon, kronik böbrek yetmezliği, gebelik, geçirilmiş VTE ve ilerleyen yaş gibi çok çeşitli durumlarda arttığından, pozitif D-Dimer tes sonucu spesifik değildir (71–73).

PTE' nin dışlanabileceği yaşlı hastalarda testin klinik yararlılığı azalır. Son zamanlarda, yaşa göre ayarlanan D-Dimer kesme değeri elde edilmiş ve 1712 hastadan oluşan bir örnekte geriye dönük olarak doğrulanmıştır (74).

D-Dimer' in tanısal verimindeki artış, ≥ 75 yaşındaki hastalarda daha belirgindi: Yaşa göre ayarlanmış eşik değer kullanılması, PTE' nin güvenli bir şekilde yönetilebileceği hastaların öncekine kıyasla beş kat artışla Geleneksel D-Dimer göre dışlanan hasta oranı %6 dan %30 yükseltir (21).

4.7.2. Kan Gazı

Akut PTE' li hastaların arter kan gazında hipoksemi (%74) ve solunumsal alkaloz (%41) sık gözlenirken (43,75) hastaların %10-25' inde normal olabilir (76). Arteriyel kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da bir fikir verebilir. Arteriyel oksijen satürasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (77).

4.8. Görüntüleme Yöntemleri

4.8.1. Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi diğer dispne veya göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için yararlı olabilir. PTE' de görülebilecek akciğer grafi bulguları; Çizgisel (subsegmental) atelektazi, plevra sıvısı, plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü), diyafragma yükselmesi, pulmoner arter genişlemesi, ani damar kesilmesi, sağ ventrikül belirginleşmesi, lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermarck işareti) görülmektedir ancak bu bulgular PTE' ye özgü değildir. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE' li hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer grafisi normaldir. Ancak akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlatmaz (8,41,76,78).

4.8.2. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) II çalışmasında BTPA' nın PTE tanısındaki duyarlılığı %83, özgüllüğü %96 bulunmuştur (76). Subsegmental trombüs oranı %25, Segmental trombüs oranı %68 ve Santral/ lobar trombüs oranı %97 olup detektör sayısı arttıkça (≥ 4) BTPA periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar (79–81).

Düşük veya orta klinik olasılıklı PTE hastalarında BTPA' nın negatif olması PTE' yi dışlamak için yeterlidir. Bu olgularda BTPA' nın negatif prediktif değeri yüksektir; sırasıyla %96 ve %89 (76). Böylece ileri test yapılması önerilmeden hastalar VTE açısından dışlanır (8). Fakat yüksek klinik olasılık varlığında BTPA' nın negatif prediktif değeri %60'tır (82). Klinik olasılık arttıkça BTPA' nın pozitif prediktif değeri de artar (76). BTPA' sını negatif olan ve klinik olasılığı yüksek olan olguların daha fazla araştırılmasının gerekip gerekmediği tartışmalıdır (8).

Kreatinin klirensi < 30 mL/dakika olan böbrek yetmezliği olan hastalarda BTPA tercih edilmemelidir. Kreatinin klirensi < 50 mL/dakika olan hastalarda BTPA çekilmeden önce ve işlemiden sonra altı saat boyunca serum fizyolojik ile hidrasyon yapılması kontrast ilişkili nefropati sıklığını azaltmaktadır (75).

4.8.3. Akciğer Sintigrafisi

Akut PTE' de perfüzyon sintigrafisinde etkilenen akciğer segmentinde azalmış perfüzyonla birlikte bozulmamış ventilasyon (uyumsuz defektler) beklenir. Perfüzyon sintigrafisi normal ise, daha fazla test yapılmadan PTE tanısının dışlanması önerilir (8). Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (83). Perfüzyon taramaları, ksenon-133 gazı, kripton-81 gazı, teknesyum-99m-etiketli aerosoller veya teknesyum-99m-işaretli karbon mikro partikülleri (Technegas) kullanıldığı ventilasyon çalışmasıyla kombine edilebilir. Ventilasyon sintigrafisi akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü artırır (84).

Günümüzde kullanılan Avrupa Nükleer Tıp Rehberinin (2019) kriterleri de V/P sintigrafisi sonuçlarını; PTE var, PTE yok ve PTE için tanısal olmayan değerlendirme olarak sınıflandırmaktadır (85).

Günümüzde, BTPA'nın bulunmadığı yerlerde, klinik olasılığın yüksek ancak BTPA'nın tanısal olmadığı durumlarda, kontrast madde alerjisi öyküsü veya böbrek yetersizliği olan hastalarda alternatif tanı yöntemi olarak V/P sintigrafisi kullanılabilir (80,86). BT' ye kıyasla

meme dokuya daha düşük radyasyon maruziyeti olan (> 50 mGy' ye karşın 0.28-0.9 mGy) bir tetkik olması nedeniyle özellikle düşük klinik olasılıklı ayaktan genç kadın hastalarda normal bir göğüs röntgeni varlığında ve gebelerde tercih edilir (86,87).

4.8.4. MR Anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), şüpheli PTE açısından birkaç yıldır değerlendirilmektedir. Bu tekniğin ümit verici olmasına rağmen, düşük duyarlılığı, sonuçsuz kalan MRA taramalarının yüksek oranı ve çoğu acil durum ortamında düşük kullanılabilirliği nedeniyle klinik uygulamaya henüz hazır olmadığını göstermektedir (88,89).

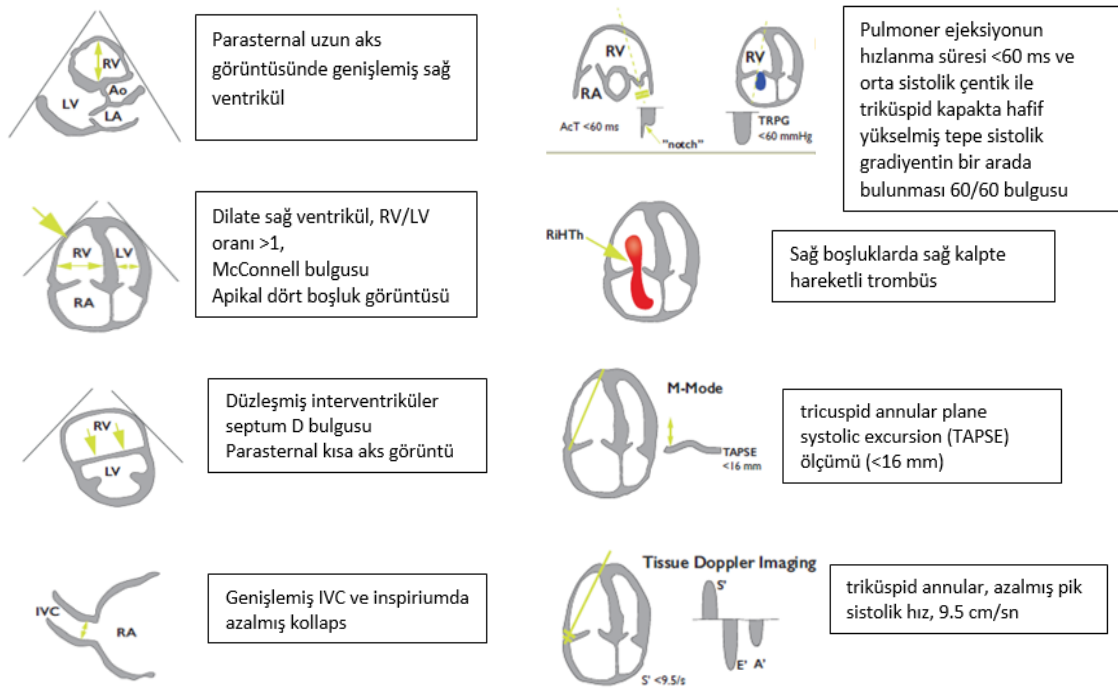
4.8.5. Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi, akut PTE' nin teşhisi veya dışlanması için "Altın Standart" olmasına karşın BTPA' nın daha az invaziv ve benzer tanısal doğruluk sunduğundan artık nadiren uygulanmaktadır (90). Akut PTE tanısı, bir pulmoner arter dalının ya kısmi yada tam olarak dolmaması kanıtına dayanır (91).

Pulmoner anjiyografi 1111 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada işleme bağlı mortalite %0,5, ölümcül olmayan majör komplikasyonlar %1 ve minör komplikasyonlar %5 olarak görülmüştür (92). Ölümün çoğu, hemodinamik bozukluğu veya solunum yetmezliği olan hastalardan olduğundan kontrast madde miktarı azaltılmalı ve seçici olmayan enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır (93).

4.8.6. Ekokardiyografi

Akut PTE, RV basıncı aşırı yüklenmesine ve işlev bozukluğuna yol açabilir. RV boyutu veya işlevi hakkında hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan ekokardiyografi parametreleri çalışmalar arasında farklılık göstermekle beraber %40-50 olarak bildirilen negatif prediktif değer gösterilmiştir. Bu nedenle PTE tanısı için ekokardiyografi bulgusu olarak negatif bir sonuç PTE'yi dışlayamaz (94-96). Üstelik akut PTE yokluğunda da eşlik eden kardiyak veya pulmoner nedene bağlı olarak RV aşırı yüklenmesi veya işlev bozukluğu belirtileri bulunabilir (97). RV aşırı yüklenmesi ve/veya disfonksiyonunun ekokardiyografi bulguları aşağıdaki şekilde grafiksel olarak sunulmuştur. (Şekil 4.8.6) (8).



Şekil 4.8.6.: Sağ Ventrikül Aşırı Basıncının Değerlendirilmesinde Trans Torasik Ekokardiyografi Parametrelerin Gösterimi.

PTE hastalığının risk sınıflandırması için yararlı olan RV dilatasyonu, hastaların %25' inde bulunur (98). PTE için yüksek pozitif prediktif değerlere ulaşmak amacıyla daha spesifik ekokardiyografi bulguları tanımlanmıştır. Pulmoner ejeksiyon akselerasyon zamanının 60 ms den az olması ile zirve sistolik triküspit kapak gradyanının 60 mmHg da az olmasının kombinasyonu ("60/60" belirtisi) veya McConnell işareti PTE ile uyumlu bulgular olarak değerlendirilmektedir (99). Ancak bu bulgular, PTE hastalarının yalnızca %20' sinde mevcuttur (98).

PTE hastalarının yaklaşık %10' unda ekokardiyografide LV sistolik işlev bozukluğu veya kalp kapak hastalığı gibi yanıltıcı tesadüfi bulgular gösterebileceği unutulmamalıdır (98). Akut dispnenin ayırıcı tanısında yararlı olabilmesine rağmen, PTE şüphesi olan hemodinamik olarak stabil hastalarda ekokardiyografi inceleme rutin tanısal çalışmanın bir parçası olarak zorunlu değildir (94). PTE' den şüphelenilen klinik olasılığı yüksek olan hemodinamik olarak riskli bir hastada, 60/60 işareti, McConnell işareti veya sağ kalp trombusu gibi daha spesifik ekokardiyografi bulguları ile birlikte başka bariz nedeni olmayan RV basıncı aşırı yüklenmesi için, acil BT anjiyografi yapılmadan acil reperfüzyon tedavisi uygulanabilir (100). Hareketli sağ kalp trombusu, PTE' li hastaların <%4'ünde transtorasik veya transözofageal ekokardiyografi veya BT anjiyografi ile saptanır (100–102). Sağ ventrikül disfonksiyonu yüksek erken mortalite ile ilişkilidir (102).

4.8.7. Kompresyon Ultrasonografisi (KUSG)

PTE hastaların çoğunda, alt ekstremitedeki DVT' den veya nadiren üst ekstremitte DVT' sinden kaynaklanır. Bir çalışmada, PTE' si olan hastaların %70' inde DVT bulunmuştur (103). Günümüzde, alt ekstremitte KUSG, DVT teşhisinde venografinin yerini almıştır. KUSG, proksimal semptomatik DVT için >%90 duyarlılığa ve yaklaşık %95 özgüllüğe sahiptir (104,105).

KUSG ile PTE' li hastaların %30-50' sinde bir DVT olduğu gösterilmiştir (104,105). Klinik olarak PTE şüphelenilen hastalarda proksimal bir DVT bulmanın, daha fazla test yapılmadan antikoagülan tedaviyi vermek için yeterli olduğu kabul edilir (106).

Şüpheli PTE durumunda, KUSG basit bir dört noktalı muayene (bilateral kasık ve popliteal fossa) ile sınırlandırılabilir. DVT için doğrulanmış tek teşhis kriteri, bir pıhtının varlığını gösteren venin yetersiz kompresyon yanıtıdır. Pozitif bir proksimal KUSG sonucu, PTE için yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. Bir çalışmada %41 duyarlılık ile birlikte %96 özgüllükle doğrulanmıştır (106,107).

Acil servise hemodinamik instabilite ve PTE şüphesi ile başvuran hastalarda, venöz ultrason ile kardiyak ultrasonun bir kombinasyonu, özgüllüğü daha da artırabilir. Bir çalışmada RV işlev bozukluğu belirtileri olmayan bir ekokardiyogram ve normal venöz ultrason, PTE'yi dışlamada yüksek negatif prediktif değere sahiptir (%96) (108).

4.8.8. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyogram (EKG), PTE' li hastalarda sıklıkla anormal fakat özgün olmayan bulgular gösterir. Daha çok ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların tanınmasında değerlidir. EKG' de temel değişiklikler, sağ ventrikül basınç yüküyle ilişkilidir. PTE' de en sık sinüs taşikardisi görülmekte, akut kor pulmonale paterni olan McGinn-White işareti (S1Q3T3) ve sağ kalp yüklenme bulguları ön plandadır. PTE' de EKG bulguları; Sinüs taşikardisi, Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3), DIII ve aVF'de Q dalgası, V1'de QR, Sağ aks sapması, Sağ ventrikül yüklenme bulguları (V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme, V5'de S dalgası, Sağ dal bloğu, V4-6'da ST çökmesi, V1- aVR -DIII'de ST yükselmesi) olarak özetlenebilir (56,109,110).

4.9. Tanı Algoritmaları

PTE, tedavi edilmediğinde kolay nüks edebilen ve antikoagülan tedavi ile ciddi kanama riski taşıyan yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir hastalıktır. Klinik bulguların spesifik olmaması PTE tanısının en kısa sürede doğrulanması ya da dışlanması zorlaştırır. Altın

standart görüntüleme yöntemi olan Pulmoner anjiyografiye ulaşmak hem zordur hem de mevcut duruma ek mortalite ve morbidite getirir.

PTE kuşkusu ile başvuran hastada; semptomların, klinik bulguların ve predispozan faktörlerin birlikte değerlendirilmesiyle yapılan klinik olasılık tahminleri kullanılmaktadır. Günümüzde kanıtlanan ve en sık kullanılan klinik olasılık tahmin kriterleri Wells ve Revize Geneva kriterleridir (57,58,111,112). Bu algoritmalar ile bir çalışmada düşük klinik olasılıklı hasta grubunda yaklaşık %10, orta klinik olasılıklı hasta grubunda %30 ve yüksek klinik olasılıklı hasta grubunda ise yaklaşık %65’inde PTE tanısı konmuştur (62).

PTE kuşkulu hastalarda gereksiz tanı testlerini azaltmak için PERC geliştirilmiştir (64). Prospektif çalışmalarının sonuçlarına göre; PERC kuralının tüm kriterlerini karşılayan düşük klinik olasılıklı hastalarda, D-Dimer testi ve görüntüleme kullanılmadan PTE’ nin %97 duyarlılıkla güvenli bir şekilde dışlanabildiği görülmüştür (113). Yapılan bir çalışmada PERC kuralı ile PTE kuşkulu hastaların %24’ ü PTE açısından dışlanmıştır (64).

4.10. Pulmoner Tromboemboli Yönetimi

Akut PTE hastalarında tedavi yaklaşımının doğru şekilde yapılabilmesi için risk değerlendirmesi en önemli basamak olup erken mortalite riskine neden olan hemodinamik instabilitenin değerlendirme aşaması ile başlar (8,114). Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı Tablo 4.10.1. de gösterildi (8,109).

Tablo 4.10.1.: Pulmoner Tromboembolizmde Hemodinamik İnstabilite Tanımı

Kardiyak Arrest	Obstrüktif Şok	Persistan Hipotansiyon
Kardiyopulmoner resüstasyon gereksinimi.	Sistolik kan basıncı <90 mmHg Veya Yeterli sıvı desteğine rağmen sistolik kan basıncının ≥ 90 mmHg’da tutabilmek için vazöpressör gereksinimi ile birlikte uç organ hipoperfüzyonu (bilinç değişikliği, soğuk-nemli cilt, oligüri, artmış serum laktat dehidrogenaz düzeyi)	Sistolik kan basıncı <90 mmHg Veya Sistolik kan basıncından ≥ 40 mmHg düşmesi (15 dk dan uzun süren ve yeni başlamış aritmi, hipovolemi ve sepsis ile açıklanamayan)

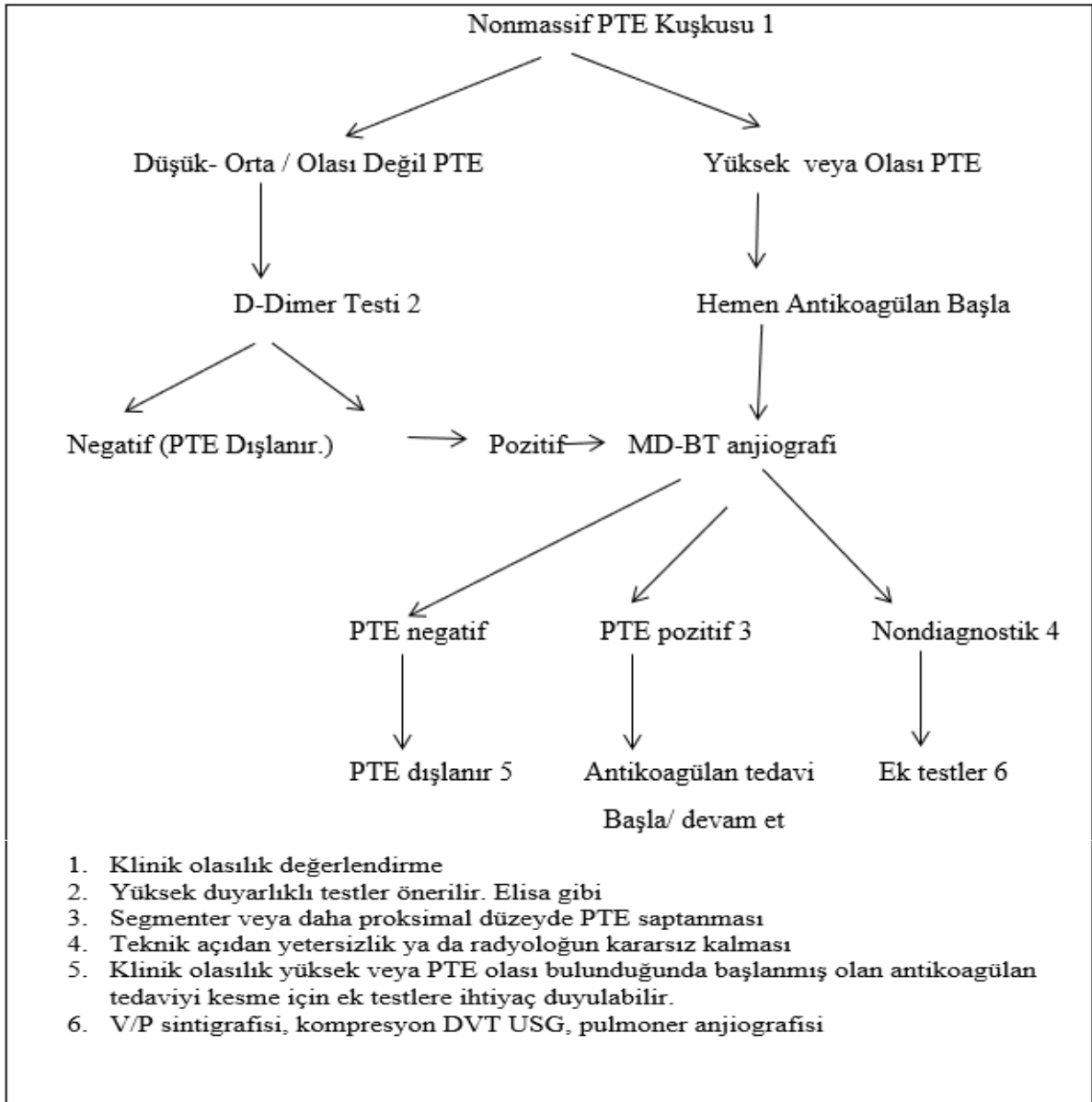
4.10.1. Hemodinamik Stabilitate

Hemodinamik Stabil Hastalar

D-Dimer’ in negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı hastaların yaklaşık %30’ unda ileri görüntüleme yapmadan PTE dışlanır (8). D-Dimer pozitifliğinde veya klinik olarak

yüksek olasılıklı hastalarda D-Dimer testi istenmeden doğrudan BTPA çekilmesi önerilir. Klinik olarak yüksek olasılıklı hastalarda kontraendikasyon yok ise tanı dışlanana kadar antikoagülan tedaviye başlanması önerilmektedir (8). BTPA sonucu yetersiz kaldığı ve tanı konulmadığında ek görüntüleme yapılabilir.

Yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda, BTPA ile yanlış negatif sonuçlar da bildirilmesine rağmen bu hastaların takipte üç aylık tromboembolik risk çok düşük bulunmuştur (115,116). Bu hastalarda, ek görüntüleme önerisi hala tartışmalıdır. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda PTE tanısı hala doğrulanmamış veya dışlanamamış ise, bu durumda pulmoner anjiyografi düşünülmelidir. Yönetim algoritması Şekil 4.10.1.1. de gösterilmiştir (8).



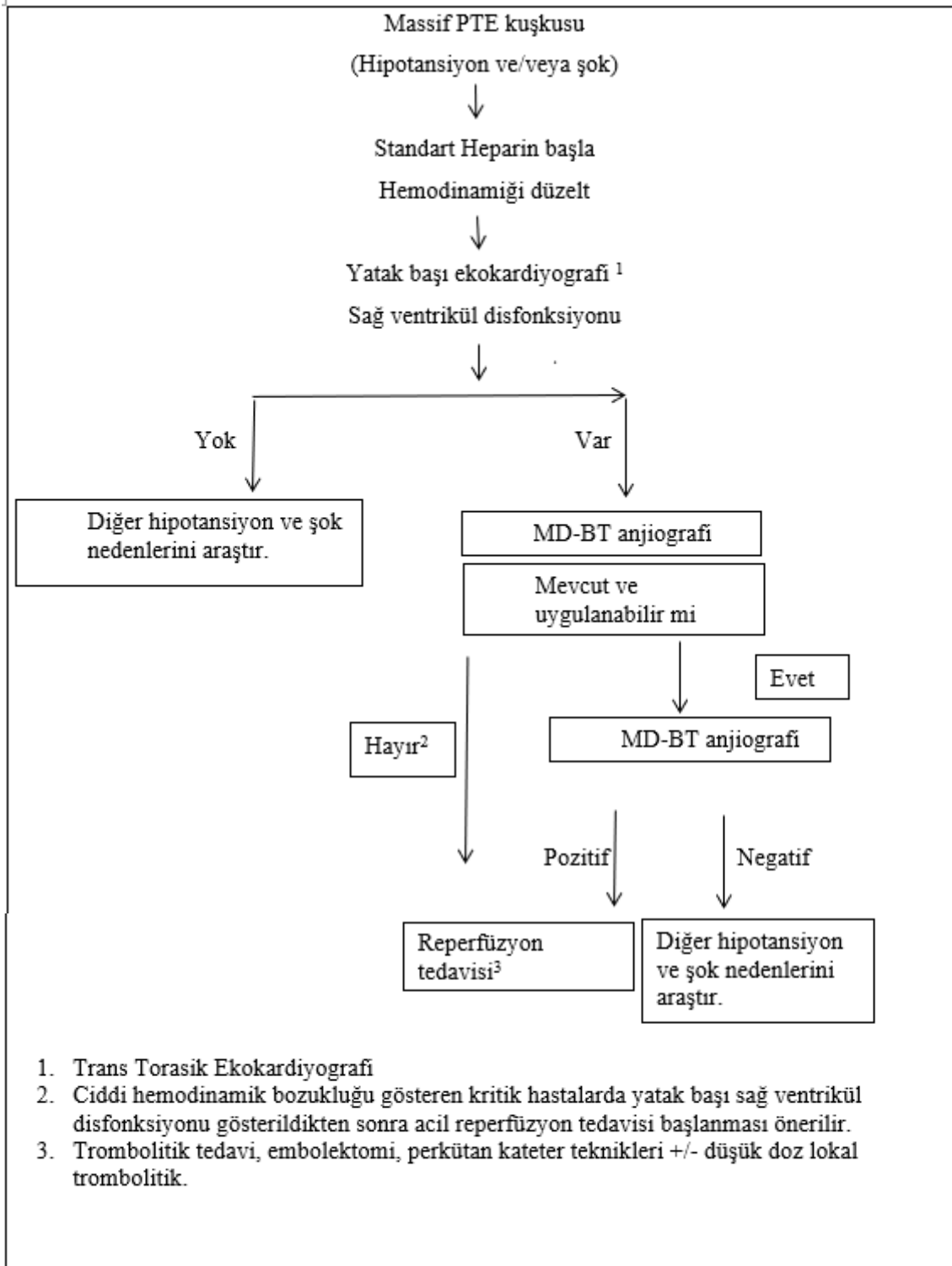
Şekil 4.10.1.1.: Stabil PTE' li Hastada Tanı Algoritması

Hemodinamik Olarak Stabil Olmayan Hastalar

Hem sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması ile acil reperfüzyon tedavi kararı hem de bu tabloya neden olabilecek aort diseksiyonu, akut koroner sendrom, valvüler disfonksiyon ve perikart tamponadı gibi ayırıcı tanılar için acilen yatak başında TTE ile değerlendirilme yapılması önerilir (8).

Sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan hastalarda, yatak başında alt ekstremitte KUSG uygulanması ile pozitif DVT sonuç alınması da akciğer görüntülemesi uygulamadan trombolitik tedaviye başlanması önerilir. Destek tedavisi ile hemodinamisi stabil hale gelen hastalara hızla BTPA çekilmelidir (8).

Akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon bulguları olan PTE olgularında ölümlerin %50'den fazlası, ilk bir saat içinde ortaya çıkmaktadır (117). Bu hastalara kanama riski yüksek değilse derhal unfraksiyone heparin ile antikoagülan tedaviye başlanması önerilir. Tedavi algoritması Şekil 4.10.1.2 gösterilmiştir (8).



Şekil 4.10.1.2.: Unstabil PTE' li Hastada Tanı Algoritması

4.10.2. Pulmoner Tromboemboli Ciddiyet İndeksi

Hastalık Progresyonu değerlendirmek için klinik skorlamalar geliştirilmiştir (118–120). Bunlar bir aylık erken mortalite, nüks ve majör kanama gibi komplike klinik seyri tahmin etmede yardımcı olur. En çok kullanılanı ise PESI' dir. Tablo 4.10.2 de gösterilmiştir (8). PESI skorlamasında düşük riskli olarak kabul edilen Sınıf I ve II, %97 gibi yüksek negatif prediktif değerle ayaktan tedavi edilebilecek grubu belirlenmiştir (121–123). Bir doğrulama çalışmasında düşük riskli grupta erken mortalite %0.7 - %1.2, yüksek riskli grupta %13.6 - %25 olarak bildirilmiştir (119). Basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (sPESI) de PESI indeksi ile aynı etkinlikte bulunmuştur (119,123,124).

Tablo 4.10.2.: Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi (PESI)

Değişken	Skor	
	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş >80 yıl	Yaş/ Yıl	1
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser varlığı	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Kalp hızı ≥110/dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı <110 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥30/dakika	+20	
Vücut ısı <36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
SpO2 <%90	+20	1
*kronik kardiyovasküler hastalık (birinin varlığında 1 puan alır.)		
	PESI	sPESI
	Düşük risk Sınıf I: ≤65 Sınıf II: 66-85	Yüksek risk Sınıf III:86-105 Sınıf IV: 106-125 Sınıf V: >125 Düşük risk: 0 puan Yüksek risk : ≥1puan

4.11. Tedavi

Yüksek riskli PTE kuşkusu olan ve kanama riski düşük olan hastalara beklemeden antikoagülan tedavi başlanmalıdır (8). Antikoagülan olarak unfraksiyone heparin seçilmelidir (125). Düşük molekül ağırlıklı Heparin (DMAH) veya standart heparin (SH) ile tedaviye başlanan bu hastalarda tanı netleştiginde tedavi süresi en az beş güne tamamlanmalıdır. Tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenmesi önerilir. International normalized ratio (INR) değeri 2-3 arasında olduğunda unfraksiyone heparin kesilir ve tedavi oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilmesi önerilir. Kanama riski olan ve yaşlı hastalarda (> 75 yaş) 5 mg/gün dozunda varfarin tedavisine başlanması önerilir (125). Orta ve düşük riskli

hastalarda tedaviye doğrudan oral antikoagülan (DOAK)' lar ile başlanabilir (126–128). Antikoagülan tedaviye kontrendikasyon olduğunda ise vena kava inferiyora filtre takılması önerilir (129,130).

Yüksek Riskli Pulmoner Tromboembolizmde (Masif PTE) Acil Tedavi

Akut koroner sendrom dışlamak için RV yüklenme bulguları araştırılır ve EKG bakılır. Hemodinamiği bozulmuş, RV disfonksiyonu saptanan yüksek riskli hastaya standart heparin (SH) (80 IU/kg intravenöz) ile birlikte destek başlanır. Destek tedavisi ile hemodinamik olarak stabil olmadığında veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon olduğunda ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) uygulanması düşünülmelidir. Hemodinamik olarak stabil olmaya başlayan hastaya BTPA uygulanarak PTE araştırılır. PTE' si kesinleşen hastaya ECMO uygulanmamış veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanmalıdır. ECMO başlanan veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon olan hastalara alternatif olarak cerrahi veya kateter embolektomi önerilir. PTE' li hastalarda tedavi algoritması Şekil 4.11.1 de gösterilmiştir (8).

Orta Riskli Pulmoner Tromboembolizmde (Submassif PTE) Tedavi

Hemodinamik olarak stabil olan risk değerlendirmesinde; PESI Sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 ve sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalara kardiyak enzim (troponin) bakılır. Pozitif veya negatif troponin değerine göre orta-yüksek ve orta-düşük riskli olarak belirlenen hastalara iki farklı tedavi stratejisi uygulanır.

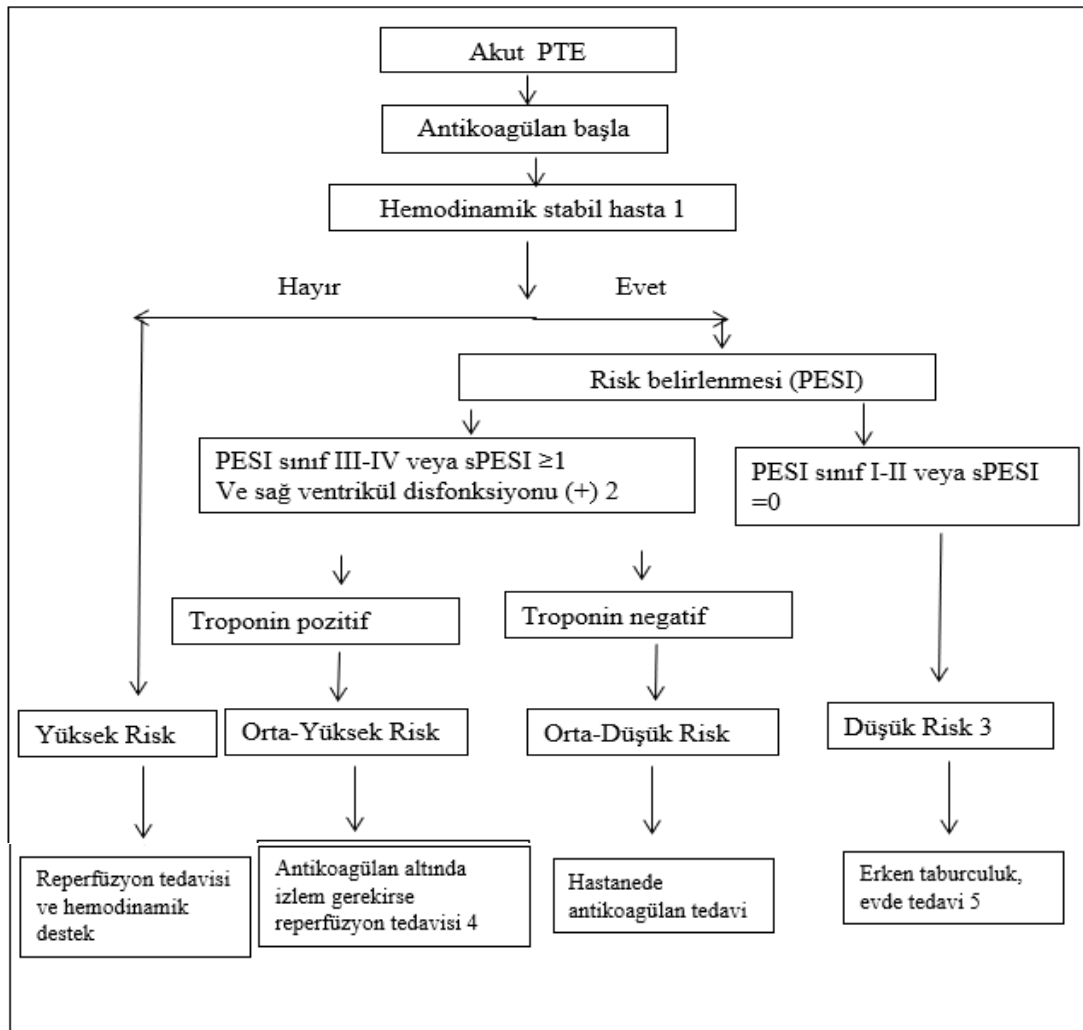
Orta-düşük riskli (submassif PTE) hastalarda paranteral veya oral antikoagülan tedavi yeterlidir. Buna karşılık orta-yüksek riskli hastaların bir bölümünde hemodinamik dekompanseasyon ve arrest gelişebileceğinden antikoagülan tedavi altında yakından takip edilir (131). Böyle bir durum geliştiğinde, kanama riski yüksek değilse trombolitik tedavi uygulanması önerilir (131). Yaşlı ve kanama riski yüksek olanlara ise alternatif olarak perkütan kateter veya cerrahi embolektomi uygulanabilir (8,131,132). Şekil 4.11.2 de gösterilmiştir (8).

Düşük Riskli Pulmoner Tromboembolizmde Tedavi

Prospektif randomize çalışmalar, komplikasyon riski düşük nonmassif PTE hastalarda tedavi etkinliği ve güvenlik (nüks, kanama ve mortalite) açısından evde tedavi ile hastanede yatarak tedavi karşılaştırıldığında, fark olmadığı gösterilmiştir (122,123). Klinik olarak stabil, kardiyopulmoner rezervi iyi olan, PESI skorları düşük olan, gerektiğinde tedavi merkezine

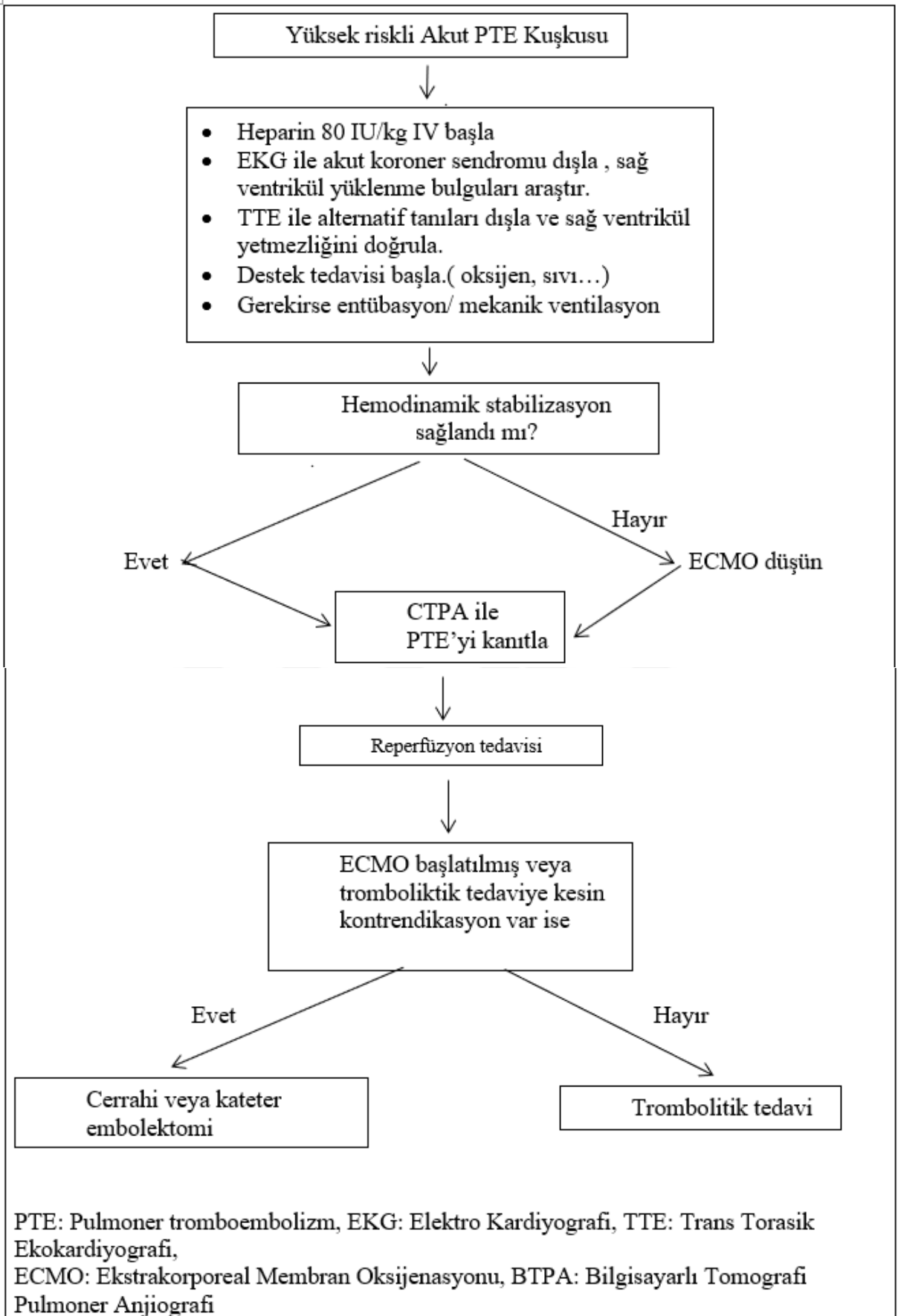
ulaşımı kolay ve tedaviye uyumlu hastaların erken taburculuk ve ayaktan tedavi için uygun olduğu gösterilmiştir (121,123). Evde tedavi ile taburcu edilecek hastalar için mutlak kriterler;

1. Erken (30 günlük) PTE ilişkili mortalite ve majör kanama/serebral kanama gibi ciddi komplikasyon riskinin düşük olması,
2. Hastaneye yatmayı gerektirecek ciddi komorbidite veya ağırlaştırıcı durum olmaması,
3. Hastanın yeterli düzeyde tedaviye uyum gösterecek aile ve sosyal desteğe sahip olması,
4. Hastaneye kolay ulaşılabilir yöünden sorun yaşanmaması olarak özetlenebilir.



1. Kardiyak arrest, obstrüktif şok, persistan hipotansiyon
2. Trans torasik ekokardiyografi (TTE) veya CTPA ile
3. Sağ ventrikül disfonksiyonu olmamasına rağmen troponin yüksekliği olan hasta yakın izlenmeli ve orta düşük risk grubuna alınmalı
4. İzlemede hemodinamik dekompanyon bulguları saptanırsa
5. Aile ve sosyal desteğe sahip olmak, hastaneye kolay ulaşma olanağı, hastane yatışı gerektiren başka bir sebep olmaması.

Şekil 4.11.1.: PTE' li Hastada Tedavi Algoritması



Şekil 4.11.2.: Yüksek Klinik Olasılıklı Hastalarda Tedavi Algoritması

4.12. Kanser Hastalarında Pulmoner Tromboemboli

Kanser ve tromboz arasındaki ilişki ilk olarak 1865 yılında Fransız hekim Armand Trousseau tarafından ortaya konmuş önemli miktarda epidemiyolojik veri birikmesine rağmen, patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (133). Trousseau, tromboz malignitenin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabileceği ve mortal olarak seyir edebileceğini söylemiştir (133). Kanser hastaları arasında VTE önde gelen bir ölüm nedenidir (134) ve yüksek morbidite oranı aşırı mali yüke neden olur (135). Hiperkoagülabilitate patogenezi tümör tarafından prokoagülan faktörlerin salınması, fibrinolitik aktivitenin azalması ve tümörün venöz kompresyonu öne sürülen çeşitli mekanizmalardır. Kanserdeki hiperkoagülabilitate durumu; cerrahi prosedürler, kemoterapi, immobilizasyon, santral venöz katater, destek tedavi ajanlarını içeren antineoplastik tedavi ile risk artar (136). Kanser hastalarında yıllık 4-7 kat daha fazla VTE insidansı olduğu tahmin edilmektedir. Genel popülasyonda yaklaşık 1000' de 1, kanser hastalarında 200' de 1 dir (136). VTE kanser hastalarında hastanede ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir(137). VTE hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve genel sağkalım oranlarını azaltan ciddi bir komplikasyondur. Acil servise başvuran kanser hastaları için, PTE' nin zamanında ve doğru tespiti hasta yönetimini ve klinik sonuçları etkileyebileceğinden yüksek klinik öneme sahiptir. Bu nedenle, PTE' nin hızlı tanı ve tedavisi gereklidir (8,17).

4.12.1. Tanısal Yaklaşım

PTE' nin klasik semptomları olan nefes darlığı, göğüs ağrısı, takipne, senkop ve hipoksi (138), VTE' si olan kanser hastalarında silik olabilir veya altta yatan kanser nedeni ile belirtiler maskelenebilir (139). Klinik tablo stabil hemodinamiden kardiyojenik şoka kadar değişkenlik gösterir (138,139). Klinik öngörü kuralların VTE tanısında genel olarak yararlı olduğu gösterilmesine rağmen kanser hastalarındaki yararlılığı net değildir (138,139). Kanserli hastalarda PTE kuşkusu varsa tanı amacıyla görüntüleme yöntemi olarak kontrastlı BTA yapılır. Böbrek fonksiyonları bozuk veya kontrast madde alerjisi olan hastalarda alternatif görüntüleme yöntemi akciğer sintigrafisidir (139). Akciğer grafisi ise PTE tanısı için spesifik olmamakla birlikte komorbiditelerin saptanmasını ve benzer semptomlar oluşturan hastalıkların ekartasyonunu sağlar. PTE tanısını destekleyen diyafram yükselmesi, çizgisel atelektaziler, minimal plevra sıvısı, konsolidasyon alanları gibi radyolojik bulgular saptanabilir. PTE' de EKG'de sağ ventrikül yüklenmesi olabilir, ayrıca massif PTE' de

prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği oluşabilmektedir (139,140). Kanser hastalarında VTE risk faktörlerinin etkileşimi ve tedavi öncesinde risk değerlendirmesi yapılması güçtür (141). En çok bilinen risk değerlendirme modeli Khorana risk değerlendirme modelidir (142). Khorana ve ark. kemoterapi yapılan ambulatuvar kanser hastaları için klinik faktörler ve laboratuvar belirteçlerini birleştirdikleri beş maddeli bir model geliştirmiştir (141,143). Viyana CAT çalışmasında, bu modele iki biyobelirteç daha eklenmiş (P-selektin ve D-Dimer) ve VTE prediktif değerini yükselmiştir (141).

4.12.2. Kanser Hastalarında D-Dimer

Yüksek D-Dimer konsantrasyonları PTE' ye özgü değildir ve ileri yaş, gebelik, travma, enflamatuvar durumlar ve kanser dahil olmak üzere diğer birçok durumda gözlemlendiğinden, D-Dimer' in kullanımı PTE' nin varlığını doğrulamak yerine güvenli bir şekilde dışlamayı amaçlar (144,145). Sonuç olarak, hastanede yatan hastalarda, özellikle enfeksiyonlu ve kanserli hastalarda yanlış pozitif sonuçlar yaygındır. D-Dimer testinin PTE' yi dışlamak için çeşitli algoritmalarda araştırılmasına rağmen, kanser hastalarında D-Dimer' in güvenliği ve tanısal doğruluğu belirlenmemiştir (146). Hem kanser hem de tedavileri, kanser olmayan hastalara göre daha sık anormal sonuçlar nedeniyle doğruluğu azaltabilir (147).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

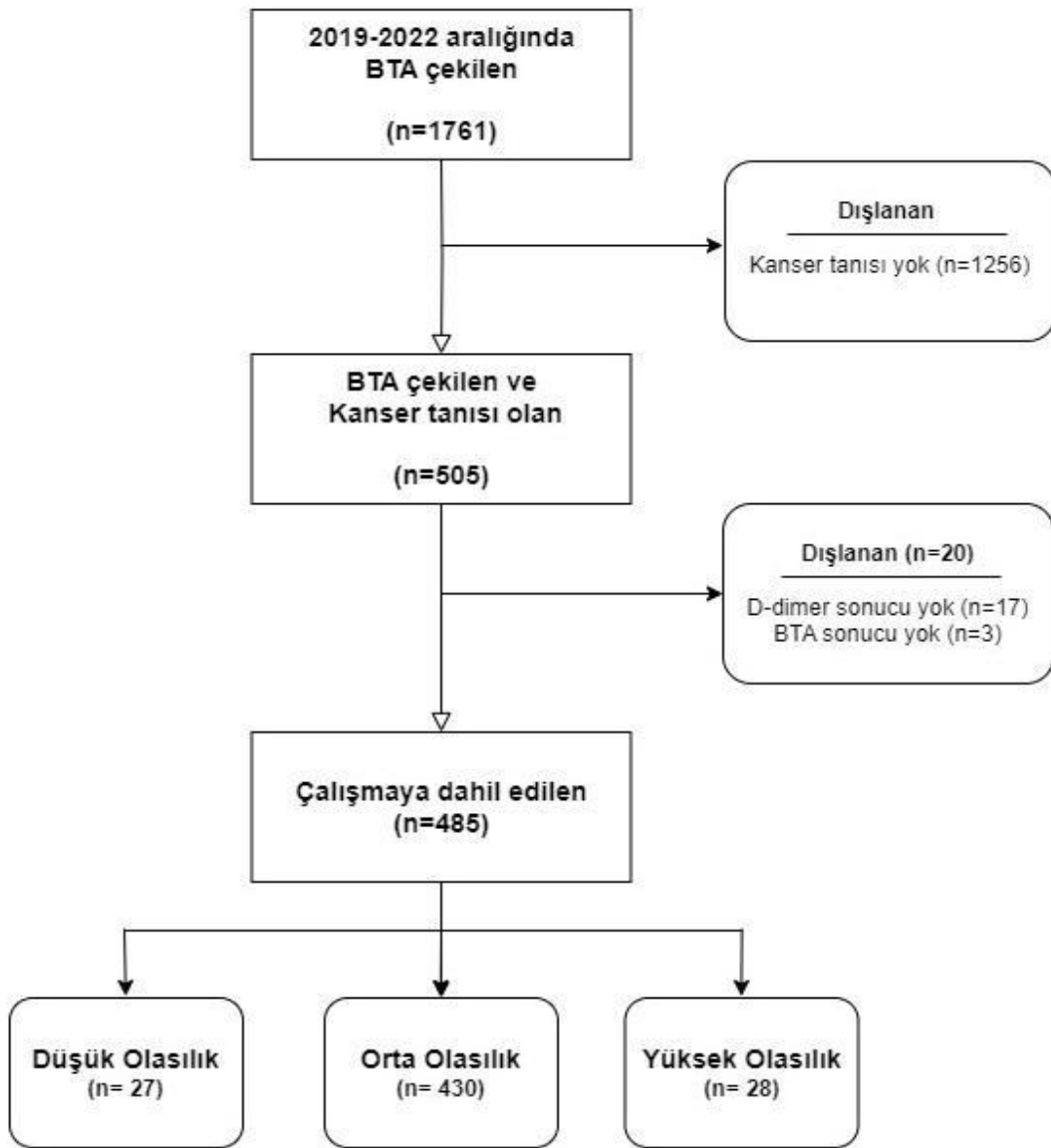
Retrospektif olarak planlanan çalışmada 01.01.2018- 31.12.2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi acil servisine başvuran ve PE şüphesiyle BTPA çekilen hastalar incelendi. Hastane Belge Yönetim Sistemi (Avicenna 2.0®) incelenerek acil serviste PTE şüphesiyle BTPA çekilen kanser tanılı hastalar çalışmaya dâhil edildi. Elde edilen hasta listesi sonucunda hastaların çalışmada kullanılacak verileri çalışma formuna kaydedildi. Çalışmada kullanılacak veriler; hastaların yaşı, cinsiyeti, kanser tipi, kanser progresyonu (lokalize, uzak metastaz veya bilinmiyor), kanser tedavisi (kemoterapi, radyoterapi cerrahi, diğer, kombine tedavi ve tedavi yok), başvuru vital bulguları (kalp hızı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, solunum sayısı, oksijen satürasyonu, vücut sıcaklığı), Revize Genova Skoru, Khorana Skoru, kan gazı analizi sonuçları (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃, laktat), laboratuvar test sonuçları (hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve platelet dağılım hacmi), D-Dimer düzeyi ve BTPA’ da PTE varlığı (PTE var/PTE yok) incelendi. Hasta sonlanımı olarak; BTPA’ da PTE varlığı (PTE var/PTE yok) incelendi.

D-Dimer primer sonuç değişkeni olarak kabul edildi. Kanser hastalarında PTE prevalansının %50 olacağı varsayılmıştır. PTE (+) 145 ve PE (-) 145 hasta örnekleme dâhil edildiğinde, D-Dimer için hesaplanan ROC eğrisi altında kalan alanın (%60), %50 ile farkının %10 (%50 ile %60) olacağı varsayımı altında iki-yönlü z testi ile %5 yanılma düzeyinde %85 güç ile analiz yapılabilmektedir. D-Dimer’ in sürekli değişken olduğu kabul edilmiştir. PTE (+) ile PTE (-) grupları arasındaki D-Dimer standart sapmaları oranının 1 olacağı varsayılmıştır.

Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (çeyrekler arası dağılım genişliği) ve sıklık ile yüzde kullanılacaktır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık ki-kare ya da Fisher’in ki-kare testi kullanılırken, sürekli değişkenlerde Student’s T testi kullanılacaktır. Tanı testinin performansı ROC analizi ile değerlendirilecektir. Analiz sonucunda elde edilecek kesim noktası için Youden’ in J indeksi kullanılacaktır. Seçilen kesim noktası için duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif kestirim değerleri ve onların %95 güven aralıkları hesaplanacaktır. Çoklu lojistik regresyon analiz ile PTE’ yi kestirmede etkili faktörler belirlenecektir. Odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplanacaktır. $P<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışma için 01.01.2019-31.12.2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Acil Servisine başvuran hastalar incelendi. Çalışma tarihleri arasında Acil serviste 1761 hastaya BTA çekildiği saptandı. Çalışma tarih aralığında kanser tanısı olan ve PTE öntansı ile Pulmoner BTA çekilen 505 hasta saptandı. Bu hastaların 17'si D-Dimer test sonucunun olmaması, 3'ü ise Pulmoner BTA sonucunda teknik yetersizlikler nedeniyle PTE varlığı için değerlendirme yapılamaması nedeniyle çalışmadan dışlandı. Toplamda 20 hasta çalışma dışında bırakıldı ve 485 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın akış şeması Şekil 6.1'de verilmiştir.

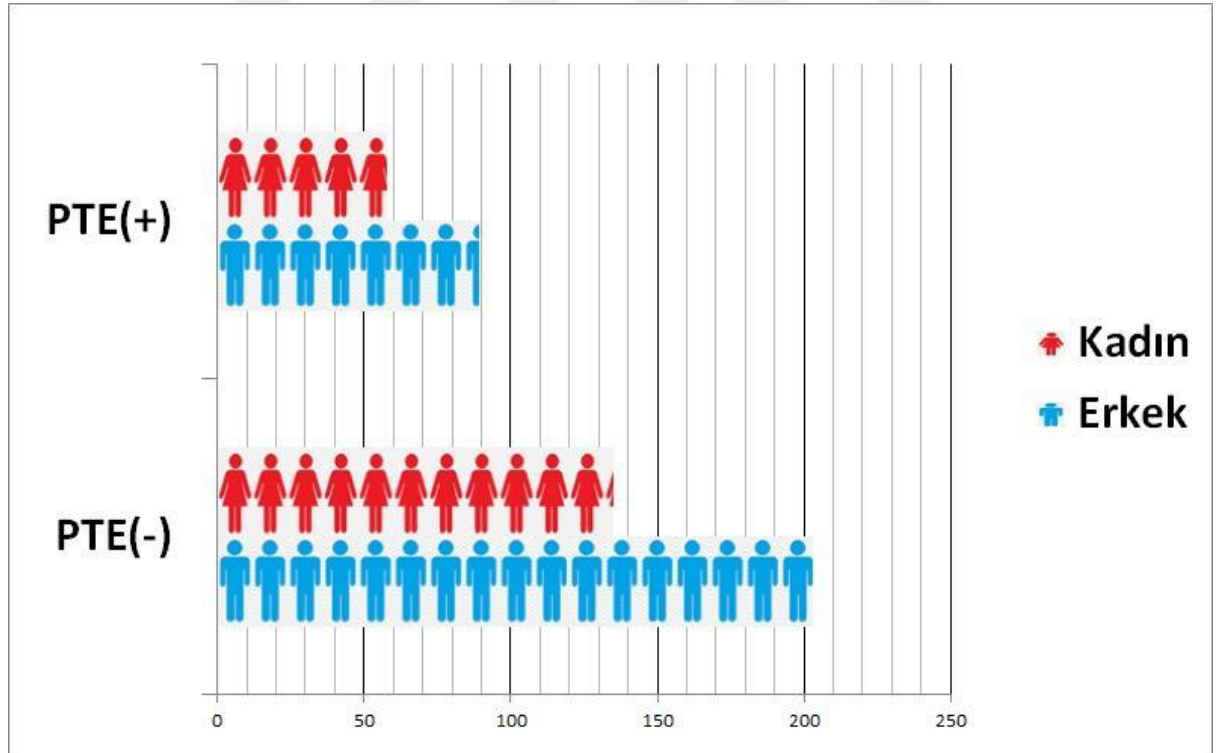


Şekil 6.1.: Akış Şeması

Çalışmaya dahil edilen hastaların %39,8' ü kadın (n=193) ve %60,2' si erkek (n=292) idi. Hastaların yaş ortalamasının $68,05 \pm 12,085$ yıl olduğu saptandı. Hastalarda en az bir kanser öyküsü bulunmakta idi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık görülen kanser tipleri; akciğer kanseri (%41,4 ve n=201), meme kanseri (%8,2 ve n=40) ve kolorektal kanserler (%7 ve n=349) iken, en az görülen kanser tipleri ise böbrek kanserleri (%0,4 ve n=2), cilt kanseri (%0,8 ve n=4), ve özefagus kanseri (%1 ve n=5) idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar Revize Geneva Risk Skoruna göre sınıflandırıldığında; düşük olasılıklı grupta 27 hasta (%5,6), orta olasılıklı grupta 430 hasta (%88,7) ve yüksek olasılıklı grupta 28 hasta (%5,8) olduğu saptandı. Hastaların %30,3' ünde (n=147) PTE saptandı. PTE saptanan hastaların 7' si (%4,8) düşük olasılıklı, 123' ü (%83,7) orta olasılıklı ve 17' si ise (%11,6) yüksek olasılıklı grupta idi.

Çalışmaya dahil edilen 193 kadın hastanın 58' inde (%30,1) ve 292 erkek hastanın 89' unda (%30,5) PTE saptandı. Cinsiyete göre PTE olan ve PTE olmayan hastalar arasında fark saptanmadı (p=0,920). Cinsiyete göre PTE olan ve PTE olmayan hastaların dağılımı Şekil 6.2 de gösterilmiştir.



Şekil 6.2.: Cinsiyete Göre PTE Olan ve PTE Olmayan Hastaların Dağılımı

Çalışmada incelenen sürekli değişkenlerin PTE saptanan ve saptanmayan hasta grupları arasında karşılaştırmaları yapılmış ve Tablo 6.1 de gösterilmiştir. PTE saptanan ve

saptanmayan hasta grupları arasında D-Dimer ve platelet sayısı açısından anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 6.1.: Sürekli Değişkenlere Ait Demografik Veriler.

Değişken	PTE	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Çeyreklik arası aralık (IQR)	p
Yaş (yıl)	Yok	67,88	12,20	68,50	17	0,647
	Var	68,43	11,85	70,00	16	
D-dimer (ng/mL)	Yok	3077,37	6295,34	1357,50	2410	0,001
	Var	5773,44	9268,26	2813	5147	
pH	Yok	7,40	0,08	7,41	0,08	0,499
	Var	7,41	0,09	7,43	0,09	
pCO ₂ (mmHg)	Yok	37,14	8,84	36,10	8,60	0,436
	Var	35,32	11,37	34,80	9,90	
pO ₂ (mmHg)	Yok	59,32	22,18	58,00	21	0,058
	Var	61,17	25,56	58,00	22	
HCO ₃ (mEq/L)	Yok	23,06	4,06	23,00	4,60	0,745
	Var	22,93	4,77	23,50	5,30	
Laktat (mmol/L)	Yok	2,06	1,68	1,70	1,1	0,845
	Var	2,09	1,68	1,50	1,1	
SaO ₂ (%)	Yok	82,19	13,49	83,65	15	0,694
	Var	82,73	14,10	86,00	19	
Hemoglobin (g/dl)	Yok	11,22	2,02	11,10	2,80	0,962
	Var	11,21	2,27	11,30	3,20	
Beyaz Küre Sayısı (x10 ⁶ /L)	Yok	14014,62	24182,42	9985	7243	0,289
	Var	11851,70	7681,14	10370	7810	
Platelet Sayısı (x10 ⁶ /L)	Yok	264505,92	165769,80	246500	175000	0,004
	Var	226353,74	119228,04	210000	125000	
Nabız (atım/dk)	Yok	102,34	19,89	101	24	0,276
	Var	100,25	18,16	101	23	
Vücut Sıcaklığı (C ⁰)	Yok	36,60	0,73	36,40	1	0,765
	Var	36,58	0,81	36,40	1	
Solunum sayısı (dk)	Yok	19,71	3,57	20	2	0,063
	Var	20,55	4,90	20	4	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Yok	119,66	21,04	118	21	0,094
	Var	116,14	21,61	117	27	
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	Yok	72,59	12,83	72	15	0,384
	Var	71,37	14,62	72	20	

IQR; Çeyreklikler Arası Aralık (Interquartile Range), PTE; Pulmoner tromboemboli,

Çalışmada, hastaların PTE olasılığına göre ve sınıflandırmasının yapıldığı Revize Geneva Risk Skorunun kriterleri incelendi. Çalışmaya alınan hastaların 305 i (%62,9) 65 yaş ve üstü idi. 65 yaş üstü hastaların ise 98’ inde PTE saptandı. Hastaların 36’ sında (%7,4) geçirilmiş bir PTE veya DVT öyküsü vardı. Geçirilmiş PTE/ DVT öyküsü olan hastaların 21’ inde PTE saptandı. Hastaların 35’ inde (%7,2) son bir hafta için geçirilmiş cerrahi veya alt ekstremitte fraktür öyküsü vardı ve bu hastaların 9’ unda PTE saptandı. Hastaların 401’ inde (%82,7) aktif kanser öyküsü vardı ve bu hastaların 122’ sinde PTE saptandı. Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı 20 (%4,1) hastada vardı ve alt ekstremitte ağrısı olan hastaların 12’ sinde PTE saptandı. Başvuru esnasında hemoptizi öyküsü 21 hasta (%4,3) vardı. Hemoptizili hastaların 6’ sında PTE saptandı. Başvuru esnasında alt ekstremitte çap farkı 16 hastada vardı ve alt ekstremitte çap farkı olan hastaların 11’ inde PTE saptandı. Hastaların kalp atım hızı incelendiğinde; 315 hastanın (%64,9) 95 atım/dk ve üzerinde, 134 hastanın (%27,6) 75-94 atım/dk, 36 hastanın ise (%7,4) <75 atım/dk olduğu saptandı. Revize Geneva Risk Skoru kriterleri PTE olan ve PTE olmayan hasta grupları arasında karşılaştırıldığında; geçirilmiş PTE veya DVT öyküsü, tek taraflı alt ekstremitte ağrısı ve alt ekstremitte çap artışı kriterlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu bulundu. Revize Geneva Skoru kuraları PTE açısından değerlendirilip Tablo 6.2 de gösterilmiştir.

Tablo 6.2.: Revize Geneva Skorunun PTE’de Anlamlılığı

		PTE		Toplam	P
		Yok	Var		
65 Yaş	<65 <u>Yaş</u>	131	49 (%33.3)	180 (%37.1)	0,256
	>=65 <u>Yaş</u>	207	98 (%66.7)	305 (%62.9)	
PTE/DVT Öyküsü	Yok	323	126 (%85.7)	449 (%92.6)	0,001
	Var	15	21 (%14.3)	36 (%7.4)	
Cerrahi Öyküsü	Yok	312	138 (%93.9)	450 (%92.8)	0,672
	Var	26	9 (%6.1)	35 (%7.2)	
Aktif Kanser Varlığı	Yok	59	25 (%17)	84 (%17.3)	0,904
	Var	279	122 (%83)	401 (%82.7)	
Alt ekstremitte ağrısı	Yok	330	135 (%91.8)	465 (%95.9)	0,007
	Var	8	12 (%8.2)	20 (%4.1)	
Hemoptizi	Yok	323	141 (%95.9)	464 (%95.7)	1,000
	Var	15	6 (%4.1)	21 (%4.3)	
Alt ekstremitte çap farkı	Yok	333	136 (%92.5)	469 (%96.7)	0,001
	Var	5	11 (%7.5)	16 (%3.3)	
Kalp Hızı	<75 atım/dk	26	10 (%6.8)	36 (%7.4)	0,739
	75-94 atım/dk	90	44 (%29.9)	134 (%27.6)	
	>=95 atım/dk	222	93 (%63.3)	315 (%64.9)	

Çalışmamızdaki kanserli hastaların kanseri 182' sinde (%37,5) lokal iken, 285' inde (%58,8) metastaz vardı. Hastaların 18' inde (%3,7) kanser tanısının yeni konulduğu ve kanser yayılımı ile ilgili bir bilgi yoktu. Kanserli hastalarda PTE varlığı açısından kanserin progresyonu anlamlı olarak bulunmadı ($p=0,127$). Kanserli hastaların almış oldukları kanser tedavilerine bakıldığında 71 hastada (%14,6) kansere yönelik tedavi almadığı saptandı. Hastaların %7' sinde ($n=34$) kansere yönelik olarak sadece cerrahi tedavi uygulandığı saptandı. Hastaların %3,5' inde ($n=17$) kansere yönelik olarak sadece radyoterapi uygulandığı saptandı. Hastaların %16,3' ünde ($n=79$) kansere yönelik olarak sadece kemoterapi uygulandığı saptandı. Kemoterapi ve radyoterapi birlikte 107 hastaya (%22,1), kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi birlikte 95 hastaya (%19,6), sadece immün modülatör (akıllı ilaç) tedavi 15 hastada (%3,1) ve kombine olarak immün modülatör tedavi ile birlikte diğer tedaviler 67 hastaya (%13,8) uygulanmış olduğu saptandı. Hastaların almış olduğu kanser tedavisi türleri açısından PTE olan ve PTE olmayan hasta grupları arasında fark saptanmadı ($p=0,304$). PTE olan ve PTE olmayan hasta grupları açısından kanser progresyonu ve hastaların almış olduğu kanser tedavileri Tablo 6.3 da gösterilmiştir.

Tablo 6.3.: Hastaların Kanser Progresyonu ve Tedavi Şekilleri

		PTE		Toplam	P
		Yok	Var		
Kanser progresyonu	Lokal	130	52 (%35,4)	182 (%37,5)	0,127
	Metastaz	192	93 (%63,3)	285(%58,8)	
	Bilinmiyor	16	2 (%1,4)	18 (%3,7)	
Tedavi Şekli	Yok	49	22 (%15)	71 (%14)	0,304
	Cerrahi	21	13 (%8,8)	34 (%7)	
	Radyoterapi	13	4 (%2,7)	17 (%3,5)	
	Kemoterapi	58	21 (%14,3)	79 (%16,3)	
	RT+ KT	80	27 (%18,4)	107 (%22,1)	
	RT+ KT+ Cerrahi	56	29 (%26,5)	95 (%19,6)	
	İmmün Tedavi	11	4 (%2,7)	15 (%3,1)	
	İmmün Tedavi+ Kombine Tedavi	50	17 (%11,6)	67 (%13,8)	

Hastaların sahip oldukları kanser tipi, PTE olan ve PTE olmayan gruplarda karşılaştırıldığında anlamlı farklılık sadece beyin parankimi ile ilgili kanser öyküsü olan hastalarda saptandı ($p=0,035$). Hastaların kanser tipi ve PTE olan ve PTE olmayan gruplarda karşılaştırması Tablo 6.4'de gösterilmiştir.

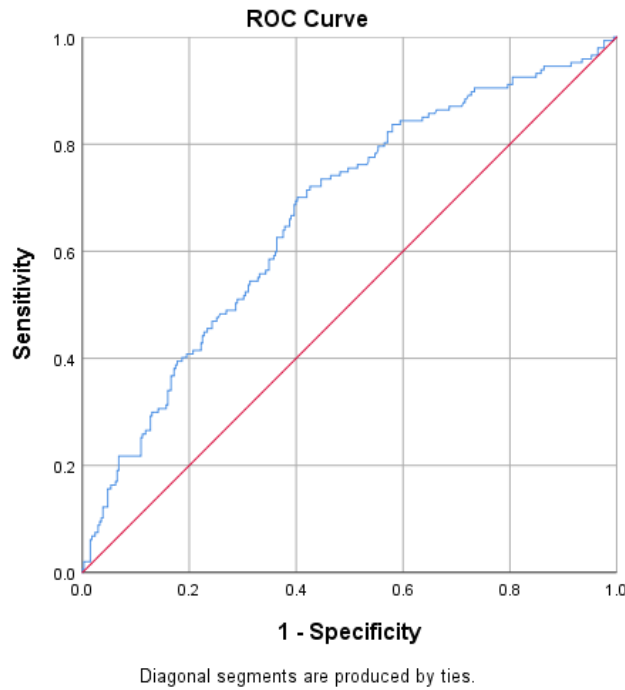
Tablo 6.4.: Hastaların Kanseri Tiplerine Göre PTE Varlığı

Kanser tipi		PTE		Total	P
		Yok	Var		
Mide kanseri	Yok	323	140	463	1,000
	Var	15	7(%4,8)	22(%4,5)	
Pankreas Kanseri	Yok	335	143	478	0,207
	Var	3	4(%2,7)	7(%1,4)	
Akciğer Kanseri	Yok	189	95	284	0,074
	Var	149	52(%35,4)	201(%41,4)	
Lenfoma	Yok	325	144	469	0,412
	Var	13	3(%2)	16(%3,3)	
Jinekolojik kanserler	Yok	322	143	465	0,438
	Var	16	4(%2,7)	20(%4,1)	
Mesane kanseri	Yok	328	140	468	0,469
	Var	10	7(%4,8)	17(%3,5)	
Meme kanseri	Yok	314	131	445	0,225
	Var	24	16(%10,9)	40(%8,2)	
Kolorektal kanserler	Yok	319	132	451	0,105
	Var	19	15(%10,2)	34(%7)	
Böbrek kanseri	Yok	337	146	483	0,544
	Var	1	1(%0,7)	2(%0,4)	
Prostat kanseri	Yok	325	144	469	0,412
	Var	13	3(%2)	16(%3,3)	
Beyin kanseri	Yok	327	135	462	0,035
	Var	11	12(%8,2)	23(%4,7)	
Multiple Myelom	Yok	328	146	474	0,186
	Var	10	1(%0,7)	11(%2,3)	
Hepatobiler kanserler	Yok	328	141	469	0,582
	Var	10	6(%4,1)	16(%3,3)	
Hematolojik kanserler	Yok	319	142	461	0,419
	Var	19	5(%3,4)	24(%4,9)	
Kemik kanserleri	Yok	332	144	476	1,000
	Var	6	3(%2)	9(%1,9)	
Orofarenks kanserleri	Yok	324	138	462	0,477
	Var	14	9 (%6,1)	23(%4,7)	
Cilt kanseri	Yok	334	147	481	0,320
	Var	4	0	4 (%0,8)	
Tiroid paratiroid kanseri	Yok	331	146	477	0,445
	Var	7	1 (%0,7)	8 (%1,6)	
Özefagus kanseri	Yok	335	145	480	0,641
	Var	3	2 (%1,4)	5 (%1)	
Diğer kanserler	Yok	334	145	479	0,871
	Var	4	2 (%1,4)	6 (%1,2)	

Çalışmamızda hastalar Khorana Risk Skorlamasına göre sınıflandırıldığında hastaların %15,3' ü (n=74) düşük risk, %68' i (n=330) orta risk ve %16,7' si (n=81) yüksek risk grubunda olduğu saptandı. Düşük risk grubundaki hastaların %36,5' inde (n=27), orta risk grubundaki hastaların % 29,4' ünde (n=97) ve yüksek risk grubundaki hastaların %28,4' ünde (n=23) PTE saptandı. Khorana Risk Skorlamasına göre düşük, orta ve yüksek risk grupları arasında PTE varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,447).

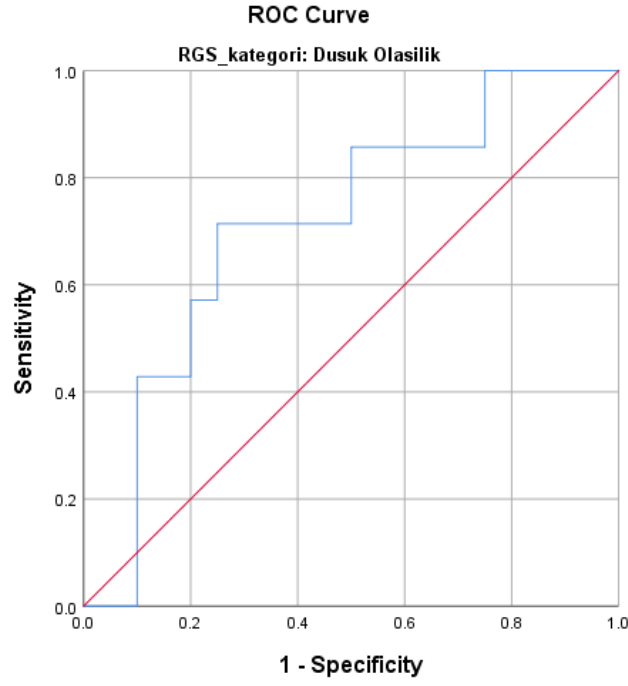
Çalışmamızda PTE saptanan hastalarda (n=147) D-Dimer düzeyinin ortalaması 5773,44 $\pm$ 764,43 (%95 Güven Aralığı: 4262,66-7284,23) ng/mL ve ortancası 2813 (IQR: 5147) ng/mL, PTE saptanmayan hastalarda (n=338) D-Dimer düzeyinin ortalaması 3077,37 $\pm$ 342,42 (%95 Güven Aralığı: 2403,82-3750,92) ng/mL ve ortancası 1357,5 (IQR: 2410) ng/mL bulunmuştur. PTE saptanan hastalarda D-Dimer düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001).

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların (n=485) %30,3' ünde PTE saptanmıştır. Yapılan ROC analizinde PTE saptanan ve saptanmayan hastalarda D-Dimer düzeyleri arasında fark bulunmuştur (AUC=0,668 ve p<0,001) . Şekil 6.3 te gösterilmiştir.



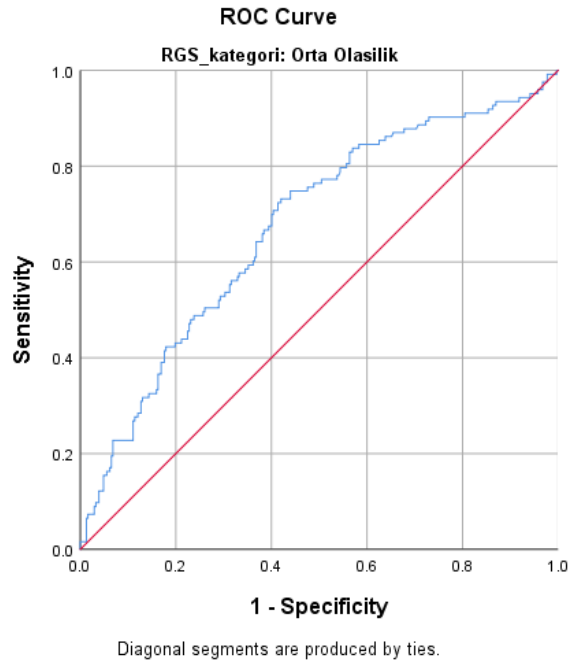
Şekil 6.3.: PTE Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda D-Dimer Düzeyinin ROC Analizi

Revize Geneva Skoruna göre düşük olasılık grubunda sınıflandırılan 27 hastanın 7' sinde (%25,9) PTE saptandı. Yapılan ROC analizinde düşük olasılık grubunda PTE saptanan ve saptanmayan hastalarda D-Dimer düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (AUC=0,714 ve p=0,097). Şekil 6.4 te gösterilmiştir.



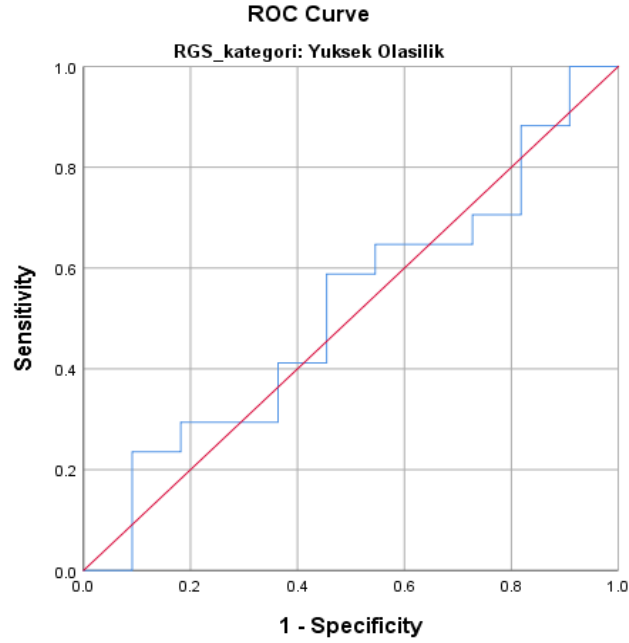
Şekil 6.4.: Düşük Olasılık Grubunda PTE Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda D-Dimer Düzeyinin ROC Analizi

Revize Geneva Skoruna göre orta olasılık grubunda sınıflandırılan 430 hastanın 123'ünde (%28,6) PTE saptandı. Yapılan ROC analizinde orta olasılık grubunda PTE saptanan ve saptanmayan hastalarda D-Dimer düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($AUC=0,674$ ve $p<0,001$). Şekil 6.5 te gösterilmiştir.



Şekil 6.5.: Orta Olasılık Grubunda PTE Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda D-Dimer Düzeyinin ROC Analizi

Revize Geneva Skoruna göre yüksek olasılık grubunda sınıflandırılan 28 hastanın 11'inde (%60,7) PTE saptandı. Yapılan ROC analizinde yüksek olasılık grubunda PTE saptanan ve saptanmayan hastalarda D-Dimer düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (AUC=0,519 ve p=0,869). Şekil 6.6 da gösterilmiştir.



Şekil 6.6.: Yüksek Olasılık Grubunda PTE Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda D-Dimer Düzeyinin ROC Analizi

Çalışmada D-Dimer düzeyinin PTE varlığını öngörmeye ROC analiz sonuçları Tablo 6.5 de özetlenmiştir.

Tablo 6.5.: D-Dimer Düzeyinin PTE Varlığını Öngörmeye ROC Analiz Sonuçları

	AUC	%95 Güven Aralığı (Alt Sınır-Üst Sınır)	Standart Hata	p
Düşük Olasılık grubu (n=27)	0,714	0,496-0,932	0,111	0,097
Orta Olasılık grubu (n=430)	0,674	0,617-0,730	0,029	<0,001
Yüksek Olasılık grubu (n=28)	0,519	0,295-0,743	0,114	0,869
Tüm Hastalar (n=485)	0,668	0,616-0,720	0,027	<0,001

Düşük olasılık grubunda D-Dimer için ≥ 1950 ng/mL eşik değerinin PTE varlığını öngörmeye duyarlılığının %71,4 ve özgüllüğünün %75 olduğu saptandı. Bu eşik değer için Negatif Prediktif Değerin %88,2 olduğu saptandı.

Orta olasılık grubunda D-Dimer için ≥ 1750 ng/mL eşik değerinin PTE varlığını öngörmeye duyarlılığının %73,2 ve özgüllüğünün %58 olduğu saptandı. Orta olasılık

grubunda D-Dimer için ≥ 500 ng/mL eşik değerinin (Kılavuz önerisi) PTE varlığını öngörmeye duyarlılığının %91,1 ve özgüllüğünün %17,3 olduğu saptandı. Bu eşik değer için Negatif Prediktif Değerin %84,4 olduğu saptandı. Düşük olasılık ve orta olasılık gruplarında belirlenen D-Dimer eşik değerlerinin ve orta olasılık grubunda kılavuz önerisi olan 500 ng/mL değerinin tanısal performansları Tablo 6.6 de gösterilmiştir.

Tablo 6.6.: D-Dimer Düzeyinin Kesme Değerleri

	Duyarlılık, % (%95 CI)	Özgüllük, % (%95 CI)	PPV, % (%95 CI)	NPV, % (%95 CI)	Doğruluk %
Düşük Olasılık Grubu (n=27) D-Dimer ≥ 1950 ng/mL	71,4 (35,9-91,8)	75 (53,1-88,8)	50 (23,7-76,3)	88,2 (65,7-96,7)	74,1
Orta Olasılık Grubu (n=430) D-Dimer ≥ 1750 ng/mL	73,2 (64,7-80,2)	58 (52,4-63,4)	41,1 (34,8-47,7)	84,4 (78,9-88,6)	62,3
Orta Olasılık Grubu (n=430) D-Dimer ≥ 500 ng/mL	91,1 (84,7-94,9)	17,3 (13,4-21,9)	30,6 (26,1-35,5)	82,8 (71,8-90,1)	38,4
≥ 50 yaş Düşük+Orta Olasılık Grubu (n=429) D-Dimer $\geq$ yaş x10	88,71 (81,78-93,69)	28,2 (23,22-33,61)	33,43 (28,35-38,82)	86 (77,63-92,13)	45,69
D-Dimer farkı (n=317) Fark ≥ 1600 ng/mL	50,6 (40,4-60,7)	75,9 (69,9-81)	45 (35,6-54,8)	79,7 (73,9-84,5)	68,8

%95 CI, Güven Aralığı; PPV, Pozitif Prediktif Değer; NPV, Negatif Prediktif Değer

Revize Geneva Skoruna göre orta olasılık grubunda değerlendirilen hastalarda (n=430) D-Dimer düzeyinin 500 ng/mL ve 1750 ng/mL eşik değerleri PTE varlığı açısından karşılaştırılmıştır. Orta olasılık grubunda D-Dimer düzeyinin ≥ 1750 ng/mL olmasının PTE (+) olasılığı (OR=3,763 %95CI: 2,379-5,954), D-Dimer düzeyinin ≥ 500 ng/mL olmasına göre (OR=2,125 %95CI: 1,069-4,220) daha yüksek bulunmuştur.

Orta olasılık grubundaki (n=430) 64 (%14,9) hastada D-Dimer düzeyinin < 500 ng/mL olduğu görülmüş, bu hastaların 11' inde (%17,2) PTE (+) ve 53' ünde (%82,8) PTE (-) olduğu saptanmıştır. Orta olasılık grubundaki 366 (%85,1) hastada D-Dimer ≥ 500 ng/mL olduğu görülmüş, bu hastaların 112' sinde (%30,6) PTE (+) ve 254' ünde (%69,4) PTE (-) olduğu

saptanmıştır. Orta olasılık grubunda D-Dimer düzeyinin <500 ng/mL veya ≥ 500 ng/mL olması PTE varlığı açısından anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır ($p=0,028$).

Orta olasılık grubundaki ($n=430$) 211 (%49,1) hastada D-Dimer düzeyinin <1750 ng/mL olduğu görülmüş, bu hastaların 33'ünde (%15,6) PTE (+) ve 178'inde (%84,4) PTE (-) olduğu saptanmıştır. Orta olasılık grubunda 219 (%50,9) hastada D-Dimer ≥ 1750 ng/mL olduğu görülmüş, bu hastaların 90'ında (%41,1) PTE (+) ve 129'unda (%58,9) PTE (-) olduğu saptanmıştır. Orta olasılık grubunda D-Dimer düzeyinin <1750 ng/mL veya ≥ 1750 ng/mL olması PTE varlığı açısından anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Çalışmamızda ≥ 50 yaş olan ve orta veya düşük olasılık grubunda yer alan 429 hastanın 124'ünde (%28,9) PTE saptandı. Bu şartların sağlandığı hastalarda “VTE için Yaşa Göre Ayarlanmış D-Dimer” eşik değerine (yaş X 10) göre, 100 (%23,3) hastada eşik değerin altında ve 329 (%76,7) hastada eşik değerin üzerinde D-Dimer düzeyi saptandı. Yaşa göre ayarlanmış D-Dimer düzeyinin tanısal performansı Tablo 6.5'de verilmiştir.

Çalışmamızda 317 hastanın acil servise başvurudan önceki bir yıl içinde D-Dimer düzeyinin olduğu görüldü ve D-Dimer farkı (başvurudaki D-Dimer düzeyi - son bir yıl içindeki D-Dimer düzeyi) hesaplandı. D-Dimer farkı hesaplanan 89 hastada PTE saptanırken 228 hastada PTE saptanmadı. PTE saptanan hastalarda D-Dimer farkının ortalaması $5071,72 \pm 1223,93$ ng/mL (%95 Güven Aralığı: 2639,41-7504,03), ortancası 1612 (IQR: 4070,5) ng/mL bulundu. PTE saptanmayan hastalarda D-Dimer farkının ortalaması $1272,33 \pm 176,78$ ng/mL (%95 Güven Aralığı: 923,99-1620,66), ortancası 581,5 (IQR: 1526,5) bulundu. D-Dimer farkı açısından PTE(+) ve PTE(-) hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

D-Dimer farkının hesaplandığı, PTE saptanan ve saptanmayan hastalarda yapılan ROC analizinde eğri altında alan alanın (AUC) 0,633 (%95 Güven Aralığı: 0,56-0,706) olduğu ve D-Dimer farkı düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Bu hasta grubunda D-Dimer farkı için ≥ 1600 ng/mL eşik değerinin PTE varlığını öngörmede duyarlılığının %50,6 ve özgüllüğünün %75,9 olduğu saptandı. Bu eşik değer için pozitif prediktif değerin %45, negatif prediktif değerin %79,7 ve doğruluğu %68,8 olduğu saptandı (Tablo 6.6).

7. TARTIŞMA

Kanser ve tromboz arasındaki ilişki ilk olarak 1865 yılında Fransız hekim Armand Trousseau tarafından ortaya konmuş önemli miktarda epidemiyolojik veri birikmesine rağmen, patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (133). Trousseau, tromboz malignitenin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabileceği ve mortal olarak seyir edebileceğini söylemiştir (133). VTE kanser hastaları arasında önde gelen bir ölüm nedeni ve yüksek morbidite oranı ile aşırı mali yüke neden olur (134,135). Hiperkoagülabilitate patogeneğinde tümör tarafından prokoagülan faktörlerin salınması, fibrinolitik aktivitenin azalması ve tümörün venöz kompresyonu öne sürülen çeşitli mekanizmalardır. Kanserdeki hiperkoagülabilitate durumu; cerrahi prosedürler, kemoterapi, immobilizasyon, santral venöz katater, destek tedavi ajanlarını içeren antineoplastik tedavi ile risk artmaktadır (136).

VTE insidansı genel popülasyona kıyasla kanser hastalarında yıllık 4-7 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (136). Genel popülasyonda yaklaşık 1000 kişide 1, kanser hastalarında ise 200 kişide 1 dir (136). Heit ve ark. bir çalışmada malign neoplazmın venöz tromboz riskini dört kat arttırdığı gösterilmiştir (148). Walker ve ark. kanserde venöz trombozun 4,7 kat artmış olduğunu göstermiştir (149). Cohen ve ark. çalışmada PTE şüphesi olan 429 kanser hastasının %25,2' sinde PTE tanısı konmuştur. White ve ark. 21.002 hastadan oluşan bir örneklemde %20' sinden (n=4368) fazlasında kansere bağlı venöz tromboz olduğu bildirmiştir (150). Bizim çalışmamızda 485 hastanın %30,3' ünde (n=147) PTE olduğu görüldü. Çalışmamızda acil servise PTE şüphesiyle başvuran kanser hastalarında PTE prevalansının mevcut çalışmamalarla ile yakın oranda olduğunu saptadık.

Kanser hastalarında yapılmış çalışmalarda genel olarak beyin, pankreas, akciğer ve yumurtalık kanserinin PTE açısından en yüksek riskleri oluşturduğu rapor edilmiştir (149,151,152). Howell ve ark. Çalışmada pankreas kanseri, akciğer kanseri, hematolojik kanserler ve gastrointestinal kanserlerde PTE riski daha belirginken; mesane kanseri, farenks kanseri ve oral kavite kanserlerinde ise PTE riski daha azdır (153). Raskob ve ark. ile Cohen ve ark. yapmış olduğu çalışmalarda gastrointestinal, jinekolojik ve beyin kanserlerinin VTE ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (35,36). Bizimde çalışmamızda beyin parankimi ile ilgili kanser öyküsü olan 23 hastanın PTE olduğunu bulduk. Çalışmamızda PTE varlığı açısından mide kanseri, pankreas kanseri, akciğer kanseri, lenfoma, jinekolojik kanserler, mesane kanseri, meme kanseri, kolorektal kanserler, böbrek kanseri, prostat kanseri, beyin kanseri, multiple miyelom, hepatobiliyer kanserler, hematolojik kanserler, kemik kanserleri, orofarenks kanserleri, cilt kanseri, tiroid paratiroid kanseri, ve özefagus kanserlerinde ile anlamlı bir fark saptamadık.

Chew ve ark. California Kanser Kayıt çalışmasında, 12 farklı kanser türü için metastatik kanser hastalarında lokalize hastalığı olan hastalar ile kıyaslandığında artan venöz tromboembolik olaylara ilişkin riskler bildirilmiştir (HR aralığı, 1.1-21.5) (134). Raskob ve ark., Cohen ve ark. yapmış olduğu çalışmalarda metastatik kanserlerde riskin daha da yüksek olduğu vurgulanmıştır (15,35). Blom ve ark. çalışmasında uzak metastazı olan kanserli hastalar, uzak metastazı olmayan hastalara göre daha yüksek bir riske (düzeltilmiş OR, 19.8; %95 GA, 2.6-149.1) sahip olduğu gösterilmiştir (154). Bizim çalışmamızda 182 (%37,5) hasta lokal hastalık, 285 (%58,8) hastada metastaz vardı. PTE olup veya olmaması açısından bir fark bulmadık.

Quinn ve ark. PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) çalışmasında, erkeklerin kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek PTE riskine sahip olduğu gösterilmiştir (155). Tecumseh toplum sağlığı çalışmasında kadınların erkeklere göre önemli ölçüde daha yüksek bir DVT ve PTE sıklığına sahip olduğunu bulmuşken, daha yeni araştırmalar cinsiyetler arasında bunun tersini veya hiç fark olmadığı gösterilmiştir (155–158). Tormene ve ark. çalışmasında her iki cinsiyet için VTE riskinin eşit olduğunu göstermiştir (159). Bizim çalışmamızda 193 kadın hastanın 58' inde PTE var iken 292 erkek hastanın 147'sinde PTE olduğunu saptadık. Acil servise PTE şüphesiyle başvuran kanser hastalarında PTE varlığı açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında literatürle uyumlu bir şekilde anlamlı bir fark olmadığı gösterdik.

Silverstein ve ark. ile Lee ve ark. çalışmalarında venöz tromboembolizm riskinin yaşlandıkça arttığı ve 80 yaşından sonra, 45-50 yaşındakilere göre yaklaşık 10 katına yükseldiğini göstermişlerdir (160,161). Stein ve ark. çalışmasında 40 yaşından sonra her 10 yılda bir, riskin iki katına çıktığı ileri sürülmüştür (161). Guo ve ark. yaptığı çalışmada da yaşlı hastalarda PTE sıklığının daha fazla olduğu gözlenmiştir (162). Bizim çalışmamızda hastaları 65 yaş altı ve 65 yaş üstü olarak iki gruba ayırdık. Hastaların yaşları ilerledikçe PTE prevalansında bir artış gözlemlemedik. Bu durumun çalışmamızdaki hastaların tamamı kanser olmasından, görece izole bir popülasyonu incelediğimizden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hakemi ve ark. yaptığı çalışmada PTE saptanan hastaların yaş ortalamasının $56,2 \pm 13,5$ olduğu, Abul ve ark. ise yaptığı çalışmalarında PTE saptanan hastaların yaş ortalamasının $64,4 \pm 14,8$ olduğunu bulmuşlardır (163,164). Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması PTE olmayan grupta $67,88 \pm 12,20$ iken PTE olan grupta ise $68,43 \pm 11,85$ mevcut literatür ile benzer olduğunu bulduk.

Vital bulgulara yönelik literatürdeki benzer çalışmalara baktığımızda Hakemi ve ark. çalışmasında hastalarda ortalama nabız değerinin 99 ± 20 atım/dk, sistolik kan basıncının 129 ± 23 mmHg, diyastolik kan basıncının 78 ± 15 mmHg, oksijen saturasyonunun 95 ± 4

olduğu bulunmuştur (163). Bizim çalışmamızda embolisi olmayan hastalarda ortalama nabız değeri 102 ± 20 atım/dk, sistolik kan basıncı 120 ± 21 mmHg, diyastolik kan basıncı 73 ± 13 mmHg, oksijen satürasyon değerleri $\%82 \pm 14$ olarak embolisi olan hastalarda ise ortalama nabız değeri 100 ± 18 atım/dk, sistolik kan basıncı 116 ± 22 mmHg, diyastolik kan basıncı 71 ± 15 mmHg, oksijen satürasyon değerleri $\%83 \pm 14$ olarak görüldü. Çalışmamız literatüre benzerlik göstermekte olup vital bulgular açısından anlamlı fark bulmadık.

PTE hastalarının kan gazları analizinde takipneye bağlı hipoksi, hipokapni ve metabolik alkaloz sıklıkla görülür. Kanada'da yapılan Rodger ve ark. bir çalışmasında akut PTE hastalarının $\%57,9$ 'unda hipoksi ($\text{SaO}_2 < \%80$) ve $\%44,4$ 'ünde hipokapni ($\text{PaCO}_2 < 36$ mmHg) olduğu saptanmıştır (47). Bizim çalışmamızda PTE saptanan hastaların $\%28$ 'inde hipoksi ($\text{SaO}_2 < \%80$) ve $\%49$ 'unda hipokapni ($\text{PaCO}_2 < 36$) olduğunu gösterdik. PaCO_2 basıncı değerleri literatür ile benzerlik gösterirken oksijen satürasyonu düşüklüğü bizim çalışmamızdaki hasta grubunda daha azdı. Alınan arteriyel kan gazı örneklerinin genelde oksijen ihtiyacı yüksek olan hastaların oksijen desteği verilirken alınmış olduğuna bağlıyoruz.

Literatürde pulmoner embolide laktat düzeyinin arttığını ve bu artışın mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (165). 2013 yılında Vanni ve ark. 270 hasta ile yapmış oldukları çalışmada PTE hastaların $\%30$ 'unda laktat yüksekliği olduğunu göstermişlerdir (165). Bizim çalışmamızda PTE olan hastaların $\%39$ 'unda laktat yüksekliği (> 2 mmol/L) olduğunu literatüre benzer bir şekilde olduğunu saptadık.

Pulmoner emboli için kazanılmış risk faktörleri arasında; derin ven trombüsü, cerrahi operasyon, immobilizasyon, malignite, kalp hastalıkları, gebelik, postpartum dönem, oral kontraseptif kullanımı, obezite, nörolojik hastalıklar, travma gibi durumlar sayılabilir (8). Kadakal ve ark. çalışmasında en sık risk faktörlerinin; doppler USG ile gösterilmiş DVT varlığı ($\%50$), geçirilmiş DVT öyküsü ($\%25$), kırık nedeniyle immobilizasyon ($\%20$) ve son 1 ay içinde geçirilmiş cerrahi operasyon ($\%15$) olduğunu bildirilmiştir (166). Bizim çalışmamızda PTE/DVT öyküsü, alt ekstremité ağrısı/ homans bulgusun pozitif olması, alt ekstremité çap farkı olmasının PTE saptanan hastalarda anlamlı yüksek olduğunu bulduk. Elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızda acil servise PTE şüphesiyle başvuran kanser hastalarının yaklaşık $\%30$ 'unda PTE olduğunu saptadık. Literatüre bakıldığında PTE varlığı $\%9,4$ ila $\%40$ arasında değişmektedir. Pfeil ve ark. yaptığı çalışmada PTE oranını $\%35$ olduğu bulunmuştur (166). Gal ve ark. yaptıkları bir çalışmada PTE oranını $\%23$ bulmuştur (167). Çalışmamızda acil servise PTE şüphesiyle başvuran kanser hastalarında bulmuş olduğumuz PTE oranı literatür ile benzerlik göstermektedir.

Ceriani ve ark. yapmış olan 29 tane çalışmadan elde etmiş oldukları verileri genelleyerek normal popülasyonda (n=31215) düşük olasılıklı kategoride değerlendirilen hastaların %10'nda, orta olasılıklı kategoride değerlendirilen hastaların %30'unda ve yüksek olasılıklı kategoride değerlendirilen hastaların %65'inde PTE olacağını öne sürmüştür (62). Bizim çalışmamızda düşük olasılıklı kategoride değerlendirilen hastaların %25,9' unda, orta olasılıklı kategoride değerlendirilen hastaların %28,6'sında ve yüksek olasılıklı kategoride değerlendirilen hastaların %60,7' sinde PTE saptanmıştır. Kanseri hastalarında yapmış olduğumuz çalışmamızda orta ve yüksek olasılık gruplarında PTE insidansı benzer ancak düşük olasılık grubunda daha yüksek PTE insidansı olduğu saptadık.

Genel olarak bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda PTE prevalansı, düşük olasılıklı grupta en düşük olarak Perrier ve ark. 2004 yılında yapmış olduğu çalışmasında %6,5 (68) ile en yüksek değer olarak Miniati ve ark. çalışmasında %50,0 (168); orta grupta en düşük değer olarak Perrier ve ark. 2005 yılında yapmış olduğu çalışmada %30,0 (169) ile en yüksek değer ise Aujesky ve ark. yapmış olduğu çalışmada %41,4 (170) ve yüksek olasılık grubunda en düşük değer olarak Ollenberger ve ark. yapmış olduğu çalışmada %43,7 (171) ile en yüksek değer olarak Perrier ve ark. 2005 yılında yapmış olduğu çalışmada %96,3 olarak görülmüştür (169). Bu durumun çalışmamızdaki hasta örneklemini kanser hastalarından oluştuğu ve hastaların çoğunda kanser dışında ek risk taşımadığı ve sadece aktif kanseri olması, hastaları risk kategorisini düşük riskte yükselmesine neden olduğunu düşünmekteyiz. Acil servise başvuran ve PTE' den şüphelenilen kanser hastalarında olasılık sınıflandırmaları konusunda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini önermekteyiz.

Righini ve ark. yapmış oldukları çalışmada 164 kanser hastası (%33' ünde PTE saptanmış) ve kanseri olmayan 1554 hastada (%23'ünde PTE saptanmış) PTE' nin dışlanması için D-Dimer testinin 500 µg/L ve 900 µg/L olacak şekilde iki eşik değeri karşılaştırılmıştır (9). D-Dimer' in 500 µg/L eşik değeri olarak kullanıldığında, kanser tanısı olmayan hastaların %32' sinde (%95 CI: %30-%34) ve kanser tanısı olan hastaların %11' inde (%95 CI: %6-%16) eşik değerin altında D-Dimer sonucu olduğunu bulmuşlardır (9). Bu eşik değeri için hem kanseri olan hem de kanseri olmayan hasta grubunda duyarlılığın negatif prediktif değeri %100 olduğunu ancak özgüllüğün kanser hastaları için %16 ve kanseri olmayan hastalar için %41 olduğunu göstermişlerdir (9). D-Dimer' in 900 µg/L eşik değeri olarak kullanıldığında hem kanseri olan hem de kanseri olmayan hasta grubunda duyarlılığın negatif prediktif değeri %100 olarak korunduğu buna karşın özgüllüğün kanser hastaları için %16' dan %32' ye yükseldiğini göstermişlerdir (9). Bu çalışmada sonuç olarak 500 µg/L eşik değerinin kanserli ve PTE şüphesi olan on hastadan yalnızca birinde negatif olduğu için testin klinik yararlılığının az olduğu ve kanserli ve PTE şüphesi olan hastalarda tanısal eşik değerinin 900

$\mu\text{g/l'ye}$ yükseltilmesinin yanlış negatif sonuçların sayısını artırmadan her beş kanser hastasından birinde PTE' nin ekarte edilmesini sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (9). Bizim çalışmamızda da kanseri olan ve PTE' den şüphelenilen hastalarda daha yüksek D-Dimer eşik değerinin (orta olasılık grubunda $\geq 1750 \text{ ng/mL}$) kullanılmasıyla D-Dimer testinin tanısal performansın arttırılabileceğini bulduk.

Douma ve ark. kanser hastalarında PTE dışlamak için Weells klinik karar kuralı ve D-Dimeri birlikte kullanımını inceledikleri çalışmada kanser hastalarının %27' sinde ve kanseri olmayan hastaların %19' unda PTE olduğunu bulmuşlardır (74). Kanser hastaların %8' inde ve kanseri olmayan hastaların %33' ünde Wells skoru (PTE olası değil) ve normal D-Dimer (≤ 50 yaş için $500 \mu\text{L}$ ve > 50 yaş için $\text{yaş} \times 10 \mu\text{L}$) sonucuyla PTE ekarte edilmişti. Bu çalışmada kanser hastalarında PTE' nin dışlanabilmesi D-Dimer testi için daha yüksek eşik değerler karşılaştırılmış ve D-Dimer testinin $700 \mu\text{L}$ değeri ile birlikte klinik karar kurallarının kombine kullanımının PTE tanısında özgüllüğü %12'den %18'e yükseltebileceğini göstermişlerdir (74). Sonuç olarak, PTE şüphesi olan kanser hastalarında Wells klinik karar kuralı ve D-Dimer testinin kanseri olmayan hastalara göre daha az tanısal değerinin ve klinik faydasının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (74). Kanser hastaları için daha spesifik olan değiştirilmiş bir klinik olasılık skoru ve D-Dimer testi için farklı eşik değerlerinin kullanımı önerilmiştir (74). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde klinik olasılık değerlendirmesinin (Revize Geneva Skoru) kanser hastaların kanseri olmayan hastalara göre daha az klinik fayda sağladığı ve D-Dimer testi için kanser hastalarında daha yüksek eşik değerlerin kullanılmasıyla tanısal performansın arttırılabileceğini ortaya koyduk.

Parry ve ark. PTE şüphesi acil servise başvuran hastalarda ($n=1834$)geriye dönük olarak yapmış oldukları çalışmada, D-Dimer testinin 500 ng/mL eşik değeri ve yaşa göre ayarlanmış D-Dimer eşik değeri ($\text{yaş} \times 10$) karşılaştırılmıştır (172). D-Dimer düzeyinin 500 ng/mL' lik eşik değerinin duyarlılığı %98,0, özgüllüğü %55,4, negatif öngörü değeri %99,8 ve pozitif öngörü değeri %11,4 olarak bulunmuştur. Yaşa göre ayarlanmış D-Dimer eşik değerinin duyarlılığı %97,0, özgüllüğü %59,6, negatif öngörü değeri %99,7 ve pozitif öngörü değeri %12,3 olarak bulunmuştur. PTE şüphesi ile orta düzeyde risk kategorisinde olan hastalar için D-Dimer' in yaşa göre ayarlanmış eşik değeri kullanıldığında duyarlılık %98,7 (%95 CI:%92,9–%100) idi. PTE için düşük risk kategorisinde olan hastalar için duyarlılık %92, 0 (%95 CI:%74–%99) idi. Orta riskli hastalarda negatif öngörü değeri %99,6 (%98,0–100), düşük riskli hastalarda %99,7 (%95 CI:%99,0–%100) idi. Özgüllük, düşük riskli grupta %65,3 (%95 CI:%62,5–68,1), orta riskli grupta ise %48,3 (%95 CI:%44,2–52,4) idi. Çalışma sonucunda D-Dimer düzeyinin yaş göre ayarlanmış eşik değerlerinin kullanılması hem düşük hem de orta olasılıklı grupta geçerli ve güvenli bir yaklaşım olduğunu savunmuşlardır (172).

Iwuji ve ark. (173) PTE öngörüsü için yaşa göre ayarlanmış D-Dimer düzeyi üzerine yapmış olduğu meta analizde (9 çalışma, n= 47720), geleneksel D-Dimer eşik düzeyinin (500µg/L) duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla sırasıyla %98,8 ve %29,6 idi. Yaşa göre ayarlanmış bir D-Dimer (yaş×10µg/L) eşik değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %96 ve %41,3'tü. Yaşa göre ayarlanmış bir D-Dimer (yaş×10µg/L) eşik değerinin, geleneksel D-Dimer eşik değeri (500µg/L) ile karşılaştırıldığında PTE' nin azaltılmasında etkili ve güvenli olabileceğini gösterdiler (173). Bizim çalışmamızda PTE için orta olasılıkta olan hasta grubunda geleneksel D-Dimer eşik değerinin (500 ng/mL) duyarlılık ve özgünlük değeri sırasıyla, %91,1 (84,7-94,9) ve % 17,3 (13,4-21,9) idi. Yaşa göre ayarlanmış bir D-Dimer (yaş×10µg/L) eşik değerinde duyarlılık ve özgünlük değerleri sırasıyla %88,71 (81,78-93,69) ve %28,2 (23,22-33,61) idi. Çalışmamızda da yaşa göre ayarlanmış D-Dimer eşik değerinin kullanılmasının hastalar için geçerli ve güvenli bir yaklaşım olduğunu gösterdik. Çalışmamız sistemik olarak incelenen diğer kohort çalışmalarının meta analizi ile benzerlik göstermektedir (174-177).

Kanser hastalarında D-Dimer düzeyi kanser olmayan hastalara göre daha yüksek beklenilmektedir. Hastaların nefes darlığı şikayeti ile acil servise başvurduğunda PTE tansını dışlamak için sıklıkla pulmoner arter BTA tetkiki yapılmaktadır. PTE saptanan kanser hastalarında ise D-Dimer düzeyleri bazal seviyesine göre arttığını gördük. Bu artışın PTE tansını ön görmede yeterli olup olmadığını inceledik. PTE saptanan ve saptanmayan hastalarda D-Dimer farkı düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptadık. (p<0,001) D-Dimer farkı için ≥1600 ng/mL eşik değerinin PTE varlığını öngörmede duyarlılığının %50,6 ve özgüllüğünün %75,9 olduğu saptadık. Bu eşik değer için negatif prediktif değerin %79,7 ve doğruluğu %68,8 olduğu saptadık . Bilindiği kadarı literatürde benzer bir çalışma olmayıp prospektif çalışmalar ile doğruluğu incelenmesini önermekteyiz.

Çalışmalarda genel olarak kabul edilen D-Dimer testinin duyarlılığı %94-99,5 özgüllüğü ise %40-41,4 olarak bulunmuştur. D-Dimer testinin pulmoner emboliyi dışlamada yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceği ancak özgüllüğünün düşük olması nedeniyle tanıyı ekarte ettirmediği belirtilmektedir (67). Testin duyarlılığı değişkenlik gösterdiği klinik olasılık skoru ile beraber yorumlanması önerilir.

Acil servise başvuran ve PTE' den şüphelenilen kanser hastalarında D-Dimer tetkikinin tanısal etkinliğinin incelendiği çalışmamızın sonuçlarının genellenebilmesinde bazı kısıtlılıklar mevcuttur.

Çalışmamız tek merkezde yapıldığı için tüm kanserli hastaları yansıtmayabilir ve elde ettiğimiz sonuçların çok merkezli prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Çalışmamızın retrospektif dizayn edilmesi nedeniyle elde ettiğimiz sonuçların hastalarda

gerçek zamanlı bir değerlendirmeyi tam olarak yansıtmayabilir. Çalışmamızın retrospektif bir dosya taraması olması nedeniyle hastalarda PTE olasılığını Revize Geneva Skoruna göre yapılmıştır. Klinisyen ngrs (gestalt), Wells skoru ve diğer klinik olasılık değerlendirme sistemlerinin kullanılması sonucu bazı hastalarda BTA çekilmemiş ve bu hastalar BTA çekilmediği için çalışmaya dahil edilememiş olabilir. BTA ekim kararları hasta bakım ve takibinden sorumlu doktorlar tarafından verilmiştir ve BTA ekim kararını veren doktorlar arasında klinik ngr, tecrübe ve tanısal yaklaşım açısından farklılıklar olabilir. Çalışmamızda PTE tanısı için altın standart olarak BTA tetkik sonucu kabul edildi. Kontrast madde alerjisi, böbrek fonksiyon bozukluğunun olması, kapalı alan korkusu ve BTA tetkikinin hasta tarafında kabul edilmemesi nedeniyle BTA ekimi yapılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ek olarak çalışmamız PTE tanısının konulmasında BTA tetkikinin duyarlılığı ve özgüllüğü ile kısıtlanmıştır ve subsegmental embolilerin tanısı konulmamış olabilir. Çalışmamızda PTE saptanmayan hastalarda taburculuk sonrası takip yapılmadığı için bu hastalarda gözden kaçabilecek ve daha sonra tanı konulabilecek emboliler olabilir. Çalışmamızda hastaların kullandığı ilaçlar (r. antikoagülanlar, antiagreganlar ve VTE riskini arttırabilecek ilaçlar) incelenmemiştir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Acil servise PTE şüphesiyle başvuran kanser hastalarının %30,3'ünde (n=147) PTE saptandı. Hastalar Revize Geneva Risk Skoruna göre sınıflandırıldığında; düşük olasılıklı grupta 27 hasta (%5,6), orta olasılıklı grupta 430 hasta (%88,7) ve yüksek olasılıklı grupta 28 hastanın (%5,8) olduğu saptandı. Revize Geneva Skoruna göre düşük olasılık grubunda sınıflandırılan hastaların %25,9'unda, orta olasılık grubunda sınıflandırılan hastaların %28,6'sında ve yüksek olasılık grubunda sınıflandırılan hastaların %60,7'sinde PTE saptandı.

Düşük olasılık grubunda D-Dimer için ≥ 1950 ng/mL eşik değerinin PTE varlığını öngörmeye duyarlılığının %71,4 ve özgüllüğünün %75 olduğu saptandı. Orta olasılık grubunda D-Dimer için ≥ 500 ng/mL eşik değerinin (Kılavuz önerisi) PTE varlığını öngörmeye duyarlılığının %91,1 ve özgüllüğünün %17,3 olduğu saptandı. Orta olasılık grubunda D-Dimer için ≥ 1750 ng/mL eşik değerinin PTE varlığını öngörmeye duyarlılığının %73,2 ve özgüllüğünün %58 olduğu saptandı.

VTE için Yaşa Göre Ayarlanmış D-Dimer eşik değerine (yaş X 10) göre, 100 (%23,3) hastada eşik değerin altında ve 329 (%76,7) hastada eşik değerin üzerinde D-Dimer düzeyi saptandı. Yaşa göre ayarlanmış D-Dimer eşik değerinin duyarlılığının %88,71, özgüllüğünün %28,2 ve negatif prediktif değerin %86 olduğu saptandı.

D-Dimer farkı (başvurudaki D-Dimer düzeyi - son bir yıl içindeki D-Dimer düzeyi) hesaplanan hasta grubunda D-Dimer farkı için ≥ 1600 ng/mL eşik değerinin PTE varlığını öngörmeye duyarlılığının %50,6, özgüllüğünün %75,9, pozitif prediktif değerin %45 ve negatif prediktif değerin %79,7 olduğu saptandı.

Çalışmamızda klinik olasılık değerlendirmesinin (Revize Geneva Skoru) kanser hastalarında klinik faydasının kısıtlı olduğu ve D-Dimer testi için kanser hastalarında daha yüksek eşik değerlerin kullanılmasının tanısal performansı arttırılabileceğini düşünüyoruz.

9. KAYNAKLAR

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, vd. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363-71.
2. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV, vd. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020;41(4):522-9.
3. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340-7.
4. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;125(17):2092-9.
5. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23_suppl_1):I-9.
6. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M, investigators R. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2013;131(1):24-30.
7. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 17 Haziran 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
8. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, vd. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
9. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, vd. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* Nisan 2006;95(4):715-9.
10. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Büller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost JTH.* Haziran 2005;3(6):1239-42.
11. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood J Am Soc Hematol.* 2013;122(10):1712-23.
12. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, vd. D-dimer and prothrombin fragment 1+ 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4124-9.
13. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, vd. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J.* 2014;44(4):942-50.
14. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovela F, Mahan CE. European Union-28: an annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2016;115(04):800-8.

15. Cohen AT, Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-64.
16. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, vd. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(2):162-70.
17. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, vd. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):157-64.
18. Agarwal S, Clark III D, Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol.* 2015;116(8):1270-6.
19. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* Ocak 2006;119(1):60-8.
20. Alotaibi G, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. Short- and long-term mortality after pulmonary embolism in patients with and without cancer. *Vasc Med Lond Engl.* Haziran 2018;23(3):261-6.
21. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, vd. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 19 Mart 2014;311(11):1117-24.
22. Lubetsky A. Pulmonary Embolism in Cancer Patients: A Review. *Isr Med Assoc J IMAJ.* Mart 2022;24(3):179-82.
23. Li W, Tang Y, Song Y, Chen SH, Sisliyan N, Ni M, vd. Prognostic Role of Pretreatment Plasma D-Dimer in Patients with Solid Tumors: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2018;45(4):1663-76.
24. Girard P, Decousus M, Laporte S, Buchmuller A, Hervé P, Lamer C, vd. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 Eylül 2001;164(6):1033-7.
25. van Langevelde K, Srámek A, Vincken PWJ, van Rooden JK, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica.* Şubat 2013;98(2):309-15.
26. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 15 Aralık 1994;331(24):1630-41.
27. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol.* Ekim 2008;143(2):180-90.
28. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest.* Nisan 1992;101(4 Suppl):163S-171S.
29. Fernandes CJCDs, Jardim CVP, Alves JL, Oleas FAG, Morinaga LTK, Souza R de. Reperfusion in acute pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* 07 Haziran 2018;44(3):0.

30. Miranda CH. Use of thrombolytic agents in the treatment of acute pulmonary thromboembolism: things are not as simple as you might thinkReflections on the use of thrombolytic agents in acute pulmonary embolismReperfusion in acute pulmonary thromboembolismFibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolismImpact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia. 11 Şubat 2019;45(1):e20180297.
31. Meyer NJ, Schmidt GA. Pulmonary Embolic Disorders: Thrombus, Air, and Fat. İçinde: Hall JB, Schmidt GA, Kress JP, editörler. Principles of Critical Care [İnternet]. 4. bs New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015 [a.yer 11 Şubat 2023]. Erişim adresi: accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?aid=1107717555
32. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AG, Goto S, vd. Characteristics and management of patients with venous thromboembolism: the GARFIELD-VTE registry. Thromb Haemost. 2019;119(02):319-27.
33. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. Thromb Haemost. 2018;118(03):539-46.
34. Barco S, Schmidtman I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E, vd. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. Eur Heart J. 2020;41(4):509-18.
35. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, vd. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med. 2018;378(7):615-24.
36. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. Thromb Haemost. 2017;26(01):57-65.
37. de Araujo Trugilho I, Renni MJP, Medeiros GC, Thuler LCS, Bergmann A. Incidence and factors associated with venous thromboembolism in women with gynecologic cancer. Thromb Res. 2020;185:49-54.
38. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Best Pract Res Clin Haematol. Eylül 2012;25(3):243-51.
39. Tzoran I, Saharov G, Brenner B, Delsart D, Román P, Visoná A, vd. Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs. J Thromb Haemost JTH. Nisan 2012;10(4):564-71.
40. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, vd. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 01 Mayıs 2010;181(9):983-91.
41. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, vd. 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. 08 Şubat 2011;57(6):700-6.

42. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, vd. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 15 Aralık 1998;129(12):997-1005.
43. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, vd. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* Mart 1999;159(3):864-71.
44. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, vd. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 14 Aralık 2018;39(47):4186-95.
45. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest.* Ekim 1997;112(4):974-9.
46. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest.* Ocak 1996;109(1):78-81.
47. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, vd. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* Aralık 2000;162(6):2105-8.
48. Özsu S, Bülbül Y, Öztuna F, Özlü T. Pulmoner tromboemboli: Başvuru kliniği ve radyografik özelliklerinin karşılaştırılması. *Akciğer Arş.* 2006;7:6-10.
49. Yüksel EG, Turan F, Özyardımcı N, Ege E. Pulmoner emboliye retrospektif bakış. 25. yıl Akciğer Günleri Kongre Kitabı. Bursa U Ü Basımevi. 2000;474-81.
50. Hacıevliyagil SS, Kızkın Ö, Günen H, Gülbaş G. Altmışüç pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. A retrospective analysis of 63 cases pulmonary embolism [Internet]. 2004 [a.yer 11 Şubat 2023]; Erişim adresi: <http://abakus.inonu.edu.tr/xmlui/handle/11616/18108>
51. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* Ağustos 2015;4(4):353-8.
52. Kokturk N, Oguzulgen IK, Demir N, Demirel K, Ekim N. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circ J.* 2005;69(8):981-6.
53. Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, Barbero E, Escobar-Morreale H, Cohen AT, vd. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *PloS One.* 2017;12(11):e0187648.
54. Sawant SP, Banumathy S, Daddi A, Dhir AA. Pulmonary embolism in cancer patients. *Indian J Cancer.* 2012;49(1):119-24.
55. Le Gal G, Testuz A, Righini M, Bounameaux H, Perrier A. Reproduction of chest pain by palpation: diagnostic accuracy in suspected pulmonary embolism. *BMJ.* 26 Şubat 2005;330(7489):452-3.
56. 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 Off J Soc Acad Emerg Med.* Ekim 2015;22(10):1127-37.

57. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, vd. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* Mart 2000;83(3):416-20.
58. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, vd. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* Ocak 2008;99(1):229-34.
59. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, vd. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 27 Ekim 2008;168(19):2131-6.
60. Douma RA, Mos ICM, Erkens PMG, Nizet TAC, Durian MF, Hovens MM, vd. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 07 Haziran 2011;154(11):709-18.
61. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VEA, Büller HR, Wells PS, Perrier A, vd. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* Ocak 2009;101(1):197-200.
62. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, vd. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH.* Mayıs 2010;8(5):957-70.
63. Penaloza A, Soulié C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuysen A, El Kouri D, vd. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol.* Aralık 2017;4(12):e615-21.
64. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Féral-Pierssens AL, vd. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients: The PROPER Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 13 Şubat 2018;319(6):559-66.
65. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost JTH.* Şubat 2007;5(2):296-304.
66. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, vd. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 20 Nisan 2004;140(8):589-602.
67. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, vd. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* Mayıs 2009;101(5):886-92.
68. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, vd. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med.* 01 Mart 2004;116(5):291-9.

69. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, vd. 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.* 17 Temmuz 2001;135(2):98-107.
70. Le Gal G, Righini M, Wells PS. D-dimer for pulmonary embolism. *JAMA.* 28 Nisan 2015;313(16):1668-9.
71. Favaloro EJ, Franchini M, Lippi G. Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age - a narrative review. *Semin Thromb Hemost.* Eylül 2014;40(6):621-33.
72. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med.* 01 Ekim 2000;109(5):357-61.
73. Robert-Ebadi H, Bertoletti L, Combescure C, Le Gal G, Bounameaux H, Righini M. Effects of impaired renal function on levels and performance of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 02 Eylül 2014;112(3):614-20.
74. Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, vd. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ.* 30 Mart 2010;340:c1475.
75. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, vd. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 19 Mayıs 2004;291(19):2328-34.
76. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, vd. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest.* Eylül 1991;100(3):598-603.
77. 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.* 15 Ağustos 2003;115(3):203-8.
78. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest.* Temmuz 2000;118(1):33-8.
79. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, vd. 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 JTH.* Ağustos 2010;8(8):1716-22.
80. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis of Pulmonary Embolism by Pulmonary CT Angiography. *AJR Am J Roentgenol.* Ağustos 2015;205(2):271-7.
81. Mos ICM, Klok FA, Kroft LJM, DE Roos A, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH.* Eylül 2009;7(9):1491-8.

82. Fernandes CJ, Luppino Assad AP, Alves-Jr JL, Jardim C, de Souza R. Pulmonary Embolism and Gas Exchange. *Respiration*. 2019;98(3):253-62.
83. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, vd. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Temmuz 1993;34(7):1119-26.
84. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, vd. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med*. Kasım 1996;154(5):1387-93.
85. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux PY, Alatri A, vd. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Kasım 2019;46(12):2429-51.
86. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, vd. 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*. Mart 2009;36(3):505-21.
87. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Damilakis J. Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: comparison of radiation risks. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Ağustos 2014;55(8):1273-80.
88. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, vd. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 06 Nisan 2010;152(7):434-43, W142-143.
89. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, vd. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the “IRM-EP” study. *J Thromb Haemost JTH*. Mayıs 2012;10(5):743-50.
90. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, vd. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*. Kasım 2000;217(2):447-55.
91. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 23 Mayıs 1990;263(20):2753-9.
92. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, vd. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. Şubat 1992;85(2):462-8.
93. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 08 Kasım 2011;124(19):2139-44.
94. 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*. 30 Temmuz 2005;331(7511):259.

95. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, vd. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 20 Haziran 2000;101(24):2817-22.
96. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, vd. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J*. Mart 1999;13(3):616-21.
97. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, vd. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. Mayıs 2003;21(3):180-3.
98. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, vd. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. Eylül 2016;29(9):907-13.
99. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, vd. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 01 Eylül 2002;90(5):507-11.
100. Casazza F, Becattini C, Guglielmelli E, Floriani I, Morrone V, Caponi C, vd. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost*. Ocak 2014;111(1):53-7.
101. Mansencal N, Attias D, Caille V, Desperramons J, Guiader J, El Hajjam M, vd. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol*. Şubat 2011;21(2):240-5.
102. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ, vd. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 18 Haziran 2003;41(12):2245-51.
103. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, vd. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med*. Haziran 1983;98(6):891-9.
104. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 01 Şubat 1998;128(3):243; author reply 244-245.
105. 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*. 15 Aralık 1998;129(12):1044-9.
106. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, vd. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost*. Haziran 2006;95(6):963-6.
107. 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 JTH*. Eylül 2016;14(9):1765-72.

108. 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*. Haziran 2018;13(4):567-74.
109. Boey E, Teo SG, Poh KK. Electrocardiographic findings in pulmonary embolism. *Singapore Med J*. Ekim 2015;56(10):533-7.
110. New Electrocardiographic Changes in Patients Diagnosed with Pulmonary Embolism - ScienceDirect [Internet]. [a.yer 04 Mart 2023]. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073646791630720X>
111. Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PloS One*. 2015;10(6):e0128233.
112. Penaloza A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, vd. 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*. Ağustos 2013;62(2):117-124.e2.
113. Singh B, Mommer SK, Erwin PJ, Mascarenhas SS, Parsaik AK. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) in pulmonary embolism--revisited: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J EMJ*. Eylül 2013;30(9):701-6.
114. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci AMS*. 20 Aralık 2012;8(6):957-69.
115. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, vd. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 11 Ocak 2006;295(2):172-9.
116. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, vd. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 01 Haziran 2006;354(22):2317-27.
117. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. Mart 2002;121(3):877-905.
118. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting Adverse Outcome in Patients with Acute Pulmonary Embolism: A Risk Score. *Thromb Haemost*. 2000;84(10):548-52.
119. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, vd. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Ekim 2005;172(8):1041-6.
120. Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients with pulmonary embolism - ScienceDirect [Internet]. [a.yer 18 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004938481300193X?casa_token=BRbss7YkLycAAAAA:coEDePFHRYfgfRlBk3JSwQwn6jvkDdICqlzi6Gav_K7SV5jNchF9m5Pr5qGch7fZoFDVX2EEdw

121. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, vd. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* Kasım 2008;100(5):943-8.
122. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, vd. Prognostic Models for Selecting Patients With Acute Pulmonary Embolism for Initial Outpatient Therapy. *Chest.* 01 Temmuz 2007;132(1):24-30.
123. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, vd. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 02 Temmuz 2011;378(9785):41-8.
124. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, vd. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 09 Ağustos 2010;170(15):1383-9.
125. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2):7S-47S.
126. 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation | *European Heart Journal | Oxford Academic* [Internet]. [a.yer 18 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>
127. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, vd. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808.
128. Büller HR, Prins MH, Lensing AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, vd. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287.
129. Holly BP, Funaki B, Lessne ML. Inferior Vena Cava Filters: Why, Who, and for How Long? *Clin Chest Med.* 01 Eylül 2018;39(3):645-50.
130. Moriarty JM, Steinberger JD, Bansal AK. Inferior Vena Cava Filters: When to Place and When to Remove. *Semin Respir Crit Care Med.* Şubat 2017;38(1):84-93.
131. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, vd. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402-11.
132. Randomized, Controlled Trial of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism | *Circulation* [Internet]. [a.yer 18 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544>
133. A T. Phlegmasia alba dolens. *Clin Medecale Hotel-Dieu Paris* [Internet]. 1865 [a.yer 21 Şubat 2023];94. Erişim adresi: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570009750011550976>
134. 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(4):458-64.

135. Outcomes and Cost of Deep Venous Thrombosis Among Patients With Cancer | Venous Thromboembolism | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/760449>
136. Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes | Circulation [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC>
137. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified. South Med J. 01 Temmuz 1980;73(7):841-3.
138. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T, vd. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. World J Surg Oncol. 20 Haziran 2015;13(1):204.
139. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2015 in: Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 13 Issue 9 (2015) [İnternet]. [a.yer 22 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://jncn.org/view/journals/jncn/13/9/article-p1079.xml?print>
140. Costantini M, Bossone E, Renna R, Sticchi G, Licci E, De Fabrizio G, vd. Electrocardiographic features in critical pulmonary embolism. Results from baseline and continuous electrocardiographic monitoring. Ital Heart J. 01 Mart 2004;5(3):214-6.
141. The coagulopathy of cancer : Current Opinion in Hematology [İnternet]. [a.yer 22 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://journals.lww.com/co-hematology/fulltext/2014/09000/The_coagulopathy_of_cancer.9.aspx?casa_token=jzx1pTeIlFkAAAAA:zVfeE6JS-O_C1g-ri6YgCWL32YdkhWGDrGUluavoDGv7BSUXL_-VD3pdpgi1Z_kyIM1G_7DXRmyUunYCwQnLjOpe3BLGw
142. Demir AM, EG Ü. Kanserle ilişkili tromboz. Turk Klin J Hematol-Spec Top. 2015;8:66-74.
143. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood J Am Soc Hematol. 2008;111(10):4902-7.
144. Turbidimetric D-Dimer Test in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Metaanalysis | Clinical Chemistry | Oxford Academic [İnternet]. [a.yer 22 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/clinchem/article/49/11/1846/5642151>
145. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D -dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: A meta-analysis - ScienceDirect [İnternet]. [a.yer 22 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196064402000215?casa_token=g6mPqHUb8fIAAAAA:NN18lXj6qq8hj1iem5VrCT6OcAeK1z-SKzo8hk6Yp246XIDJ4LaZJZ2bhoSEOeJla1jaWBPqmQ
146. Diagnostic Strategies for Excluding Pulmonary Embolism in Clinical Outcome Studies: A Systematic Review: Annals of Internal Medicine: Vol 138, No 12 [İnternet]. [a.yer 22 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-138-12-200306170-00005>

147. Plasma D-Dimers in the Diagnosis of Venous Thromboembolism | Venous Thromboembolism | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [İnternet]. [a.yer 22 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/211368>
148. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 27 Mart 2000;160(6):809-15.
149. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Nisan 2013;49(6):1404-13.
150. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost.* Şubat 2005;93(2):298-305.
151. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, vd. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer.* 28 Eylül 2010;103(7):947-53.
152. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001275.
153. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol.* Ağustos 2001;54(8):810-6.
154. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama.* 2005;293(6):715-22.
155. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, McKusick KA, vd. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA.* 07 Ekim 1992;268(13):1689-96.
156. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med.* 25 Nisan 1994;154(8):861-6.
157. Lilienfeld DE. Decreasing mortality from pulmonary embolism in the United States, 1979-1996. *Int J Epidemiol.* Haziran 2000;29(3):465-9.
158. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest.* Ocak 1995;107(1 Suppl):3S-9S.
159. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* Nisan 2011;37(3):193-8.
160. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-93.

161. Stein PD, Patel KC, Kalra NK, El Baage TYY, Savarapu P, Silbergleit A, vd. Deep venous thrombosis in a general hospital. *Chest*. Eylül 2002;122(3):960-2.
162. Guo DJ, Zhao C, Zou YD, Huang XH, Hu JM, Guo L. Values of the Wells and revised Geneva scores combined with D-dimer in diagnosing elderly pulmonary embolism patients. *Chin Med J (Engl)*. 20 Nisan 2015;128(8):1052-7.
163. Hakemi EU, Alyousef T, Dang G, Hakmei J, Doukky R. The prognostic value of undetectable highly sensitive cardiac troponin I in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. Mart 2015;147(3):685-94.
164. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. Ocak 2011;59(1):8-14.
165. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, vd. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*. Mart 2013;61(3):330-8.
166. Pfeil A, Schmidt P, Hermann R, Böttcher J, Wolf G, Hansch A. Parenchymal and pleural findings in pulmonary embolism visualized by multi-channel detector computed tomography. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. Eylül 2010;51(7):775-81.
167. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, vd. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 07 Şubat 2006;144(3):165-71.
168. Miniati M, Bottai M, Monti S. Comparison of 3 clinical models for predicting the probability of pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. Mart 2005;84(2):107-14.
169. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, vd. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 28 Nisan 2005;352(17):1760-8.
170. Aujesky D, Hayoz D, Yersin B, Perrier A, Barghouth G, Schnyder P, vd. Exclusion of pulmonary embolism using C-reactive protein and D-dimer. A prospective comparison. *Thromb Haemost*. Aralık 2003;90(6):1198-203.
171. Ollenberger GP, Worsley DF. Effect of patient location on the performance of clinical models to predict pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2006;118(6):685-90.
172. Parry BA, Chang AM, Schellong SM, House SL, Fermann GJ, Deadmon EK, vd. International, multicenter evaluation of a new D-dimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and age-adjusted cut-offs. *Thromb Res*. Haziran 2018;166:63-70.
173. Iwuji K, Almekdash H, Nugent KM, Islam E, Hyde B, Kopel J, vd. Age-Adjusted D-Dimer in the Prediction of Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *J Prim Care Community Health*. 2021;12:21501327211054996.
174. Fuchs E, Asakly S, Karban A, Tzoran I. Age-Adjusted Cutoff D-Dimer Level to Rule Out Acute Pulmonary Embolism: A Validation Cohort Study. *Am J Med*. Ağustos 2016;129(8):872-8.

175. Senior K, Burles K, Wang D, Grigat D, Innes GD, Andruchow JE, vd. Age-adjusted D-dimer thresholds in the investigation of suspected pulmonary embolism: A retrospective evaluation in patients ages 50 and older using administrative data. *CJEM*. Eylül 2018;20(5):725-31.
176. Dutton J, Dachsel M, Crane R. Can the use of an age-adjusted D-dimer cut-off value help in our diagnosis of suspected pulmonary embolism? *Clin Med Lond Engl*. Ağustos 2018;18(4):293-6.
177. Takach Lapner S, Stevens SM, Woller SC, Snow G, Kearon C. Age-adjusted versus clinical probability-adjusted D-dimer to exclude pulmonary embolism. *Thromb Res*. Temmuz 2018;167:15-9.

