

Akut Pulmoner Embolide Tanı

Cüneyt TETİKKURT ¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Akut pulmoner emboli potansiyel açıdan ciddi ölüm riski taşıyan bir hastalıktır. Hastalık çoğunlukla sessiz ya da nonspesifik semptomlarla seyrederek. Patogenez, klinik yaklaşım ve tanı yönünden bazı temel sorular henüz açıklığa kavuşmamıştır. Günümüzde birçok tanı yöntemi bulunmasına rağmen pulmoner emboli halen klinisyen için önemli bir tanı problemi teşkil etmektedir. Bu nedenle, pulmoner emboli şüphesi olan bir hastada patogenez ve kliniğin iyi anlaşılması gecikme olmaksızın kesin tanıya ulaşılmasını sağlayacaktır. Tedavi yaklaşımlarında birçok tartışma bulunmasına rağmen, hastaların çoğu yetersiz profilaksi veya tanı hatası nedeniyle kaybedilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut pulmoner emboli, emboli, akciğer

Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2007; 38: 118 - 126

Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism

Abstract

Acute pulmonary embolism represents a potentially fatal disease. The disease presents mostly with silent or nonspecific symptoms. A number of fundamental questions continue to exist regarding the pathogenesis, clinical presentation and diagnosis. Although there is a wide range of diagnostic techniques, pulmonary embolism still remains as a diagnostic challenge for the pulmonary physician. Therefore, in a patient with suspected pulmonary embolism, understanding the pathogenesis and clinical presentation can result in a more precise diagnosis without delay. Despite vigorous debate for optimal therapeutic approach, the majority of deaths from PE are a result of prophylactic oversight or diagnostic error.

KeyWords: Acute pulmonary embolism, embolism, lung

Cerrahpaşa J Med 2007; 38: 118 - 126

PE, her yıl 100.000 kişide 69 oranında görülen ve yaklaşık ortalama 630.000 olgunun semptomatik olarak seyrettiği bir hastalıktır [1]. Son yıllarda Amerika'da yılda beş milyon venöz trombus olgusu ile bunların yaklaşık yüzde onunda pulmoner emboli (PE) geliştiği bildirilmiştir [2, 3]. Tedavi edilmediğinde rekürren PE gelişme riski % 30 olup etkin tedavide ise mortalite oranı % 1.5-8'e düşmektedir [4]. PE tanısı için günümüzde birçok tanı yöntemi olmasına rağmen bunların birçoğunda teknik ve yorum açısından sınırlamalar mevcuttur. Tüm PE olgularının dörtte biri ani ölümlerle sonuçlanmaktadır. Bu hastalar için tanı ve tedaviye başlanması için zaman çok kısıtlı olup zamanında tanı konması sürvi açısından en önemli kriterdir. Ayrıca PE geliştiğinden sonraki üç ay içinde de sürvi tek başına bağımsız olarak kısaltılabilen bir hastalıktır [5, 6].

PE semptom ve bulguları hem sensitivite hem de spesifite eksikliği gösterdiği için klinisyenler açısından PE tanısı için büyük bir dikkat ve şüphecilik gerekmektedir.

Alındığı Tarih: 08 Ekim 2007

Yazışma Adresi (Address): Prof. Dr. Cüneyt TETİKKURT

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
34098 Cerrahpaşa - İstanbul

E-posta: tetikkurt@istanbul.edu.tr

Yazımızda PE tanısında özellikle görüntüleme ve laboratuvar alanındaki gelişmelere yer verilmiştir. Ayrıca farklı algoritmik yaklaşımlara değinilerek klinisyenler için optimal tanısal yaklaşıma ışık tutulmuştur.

PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Venöz staz, koagülasyondaki değişiklikler ve vasküler hasar 1856 yılında Virchow tarafından venöz tromboembolizmin (VTE) patogenezindeki primer faktörler olarak belirlenmiştir. Adı geçen bu faktörler klinik ve deneysel çalışmalarla desteklenmiştir. Son yıllarda ise antitrombin III, protein C, protein S, plazminojen, lupus antikoagülan gibi kalıtsal ya da sonradan kazanılmış koagülasyon ve fibrinolitik sistem anormallikleri tarif edilerek bunların venöz tromboemboli ile ilişkileri ortaya konmuştur. Hemostatik dengeyi venöz tromboembolik eğilim yönüne kaydıran bazı patojenik mekanizmalar da bildirilmiştir.

Trombofilia adı verilen bu kalıtsal ya da sonradan kazanılmış hemostaz mekanizması hastalıkları tromboza eğilim yaratmaktadır [7, 8].

VTE açısından önemli kazanılmış risk faktörleri mevcuttur. Uzun süreli uçak yolculukları özellikle de uçuş

süresi 6 saatin ya da uçuş mesafesi 5000 km'nin üzerinde olduğunda VTE riski belirgin derecede artmaktadır. Ayrıca kabinde su kaybı, kabin basıncında değişiklik, alkol alımına bağlı hemokonsantrasyon ve yetersiz sıvı alımı da riski artırmaktadır. Yaş, sigara, obezite ve hipertansiyon da VTE gelişiminde risk faktörleridir. VTE insidansı yaşla belirgin olarak artar. Yaşı 15 altında olanlarda yılda 1 milyon kişide 1 olarak görülürken 85 yaş üzerinde yılda 100 kişide 1 oranındadır. Katetere bağlı tromboz dışında VTE çocuklarda son derece nadirdir. Obezite venöz staza yol açar. Ayrıca faktör VII ve fibrinojen gibi bazı prokoagülanların seviyelerini yükselterek risk oluşturur. Sigara ise fibrinojen seviyelerini artırır ve vasküler endotelde hasara neden olarak VTE'ye zemin hazırlar [9].

Çoğunda belirgin semptomlar gelişmemesine rağmen genel cerrahi operasyonu geçiren hastaların yaklaşık üçte birinde derin ven trombozu (DVT) gelişmektedir. Postoperatif venöz tromboz kanser hastalarında daha sıktır. Hastanın operasyon sırasındaki sırtüstü yatar pozisyonu ve anestezinin venöz dönüşü azaltan vazodilatör etkileri staza neden olmaktadır. Hastanın yaşı ile cerrahinin tipi ve süresi postoperatif birkaç hafta içinde gelişen PE'ye bağlı mortalite oranını ciddi ölçüde artırmaktadır [10, 11]. Yüksek risk taşıyan hastalar yaşı 40 üzerinde olan, 30 dakikadan uzun süreli kanser ya da ortopedik, beyin, toraks, abdominal, pelvik, kardiovasküler cerrahi ile böbrek transplantasyonu uygulanan, VTE hikayesi veya VTE risk faktörleri mevcut olan hastalardır [12].

Kanser de VTE için uzun süredir bilinen bir risk faktörüdür. Tromboz özellikle müsin salgılayan adenokanserlerde, beyin tümörlerinde, myeloproliferatif hastalıklarda ve bazı lösemilerde sıktır. Kanser hastalarındaki potansiyel tromboz nedenleri pıhtılaşmanın tümör hücreleri tarafından aktive edilmesi, kemoterapi ya da tümör hücreleri tarafından damar duvarında oluşturulan hasar ve stazdır. Kemoterapi ayrıca hasar gören tümör hücrelerinden sitokin ve prokoagülan salınımına yol açar. Ayrıca kemoterapinin hepatotoksik etkisi protein C, S ve antitrombin III seviyelerini azaltır. Bazı meme, kolon, prostat ve akciğer kanserleri faktör X gibi koagülasyon faktörlerini aktive ederek trombin oluşumuna yol açarlar. Kanserler monosit ve makrofajları uyatarak prokoagülanların sentezini artırırlar. Yatağa bağımlı kanser hastalarında ve kitlenin dıştan bası etkisiyle gelişen staz VTE'ye eğilim yaratır [13].

Ekstremitte parestizi olan strok, nefrotik sendrom, KOAH, konjestif kalp yetersizliği, inflamatuvar barsak hastalıkları, Behçet ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri gibi bazı hastalıklar VTE riskini artırır. Parezi veya plejisi olan nörolojik hastalarda VTE riski üç kat daha fazladır. Otopsi uygulanmış paraplejili veya kuadrolejili hastalarda PE prevalansı daha yüksektir. Kalp yetersizliğinde bozulmuş olan endotel kaynaklı periferik nitrik oksit vazokonstriksiyon ve endotele trombosit adhezyonuna yol açarak VTE riskini artırır. Ayrıca düşük klap debisi venöz staza eğilim yaratır. Buna karşılık, ciddi karaciğer hastalığında VTE riski % 90

oranında azalmaktadır. Karaciğer hastalarında uzamış pıhtılaşma zamanı, fibrin yıkım ürünlerinin klirensinin azalması ve trombositopeni, hastaları VTE gelişiminden korur [14, 15].

Oral kontraseptifler protein C rezistansı ile fibrinojen, faktör VII, VII ve X gibi prokoagülanların seviyelerini artırarak tromboza eğilim yaratırlar. Gebelik sırasında da VTE riski yükselmektedir. Uzun süreli yatak istirahati ve gebe uterusun vena kava inferiora yaptığı bası sekonder venöz staza neden olur. Ayrıca protein S seviyesinde azalma ile faktör II, VII ve X'un artması VTE riskini yükseltmektedir. Menapoz sonrası östrojen tedavisi gören kadınlarda ise venöz trombus riski normale göre 2 ila 4 kat artmaktadır. VTE riski tedavinin başlangıç döneminde en yüksektir. Mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber, hormon replasman tedavisi pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonlarını değiştirmekte ve protein C rezistansını artırmaktadır. Özellikle faktör V Leiden (FVL), antitrombin III veya protein C eksikliği gibi trombofilisi olanlarda hormon replasman tedavisi VTE riskini çok yükseltmektedir [14, 15].

Antifosfolipid antikorları, fosfolipidlere ya da fosfolipid-bağlayan proteinelere bağlanan bir antifosfolipid antikor ailesini temsil ederler. Antifosfolipid antikorları primer bir trombotik olay şeklinde ya da antifosfolipid antikor sendromu denen obstetrik bir hastalık veya sistemik lupus eritematozus gibi diğer bazı hastalıklarda görülebilir. Antifosfolipid antikorlar arterial ve venöz trombus ile rekürren düşüğe eğilim yaratırlar. Bu antikorlar vasküler endotelde hasara yol açarak ya da fosfolipid-bağlayan proteinlerin fonksiyonunu değiştirerek etkili olurlar. Gebelik komplikasyonları onuncu haftadan önce gelişen spontan düşükler (plasental tromboza bağlı), prematür doğumlar veya morfoljik olarak normal fetüslerin açıklanamayan ölümü şeklinde ortaya çıkmaktadır. Antifosfolipid antikorları myokard infarktüsü ve PE mortalite oranlarını artırmaktadır [16, 17].

Hiperhomosistinemi arterial ve tekrarlayan VTE için predispozan bir faktördür. Homosistin metabolizmasının akiz ya da genetik anormallikleri sonucunda gelişir. Protein alımı düşük olduğunda homosistin metyonine dönüşür. Bu yolun işleyebilmesi için diyetle yeterli kobalamin, yeterli folat ile normal fonksiyon gören metilentetrahidrofolat ve metyonin sentetaz enzimlerine gereksinim vardır.

Kobalamin veya folat eksikliği ya da adı geçen enzimlerin anormallığında hiperhomosistinemi gelişir. Ayrıca farklı bir yolda ise homosistin, pridoksin ve beta-sentetaz enzimi ile sistine metabolize edilir. Bunların eksikliğinde de yine hiperhomosistinemi gelişir. Yetersiz pridoksin alımı da hiperhomosistinemiye yol açabilir. Metotreksat ve fenitoin gibi folat antagonistleri ile östrojen, sigara ve teofilin gibi pridoksin antagonistleri de homosistin seviyelerine artışa neden olabilmektedir [18, 19].

Kalıtsal eğilimlerin en sık görüleni FVL mutasyonudur. Venöz tromboz olgularının yaklaşık % 20'sinden sorumludur. Faktör V genindeki tek bir nokta mutasyonu (guanin

yerine adenin) sonucunda faktör Va'nın protein C tarafından parçalanmasını önler. Böylece faktör V aktifliğini sürdürerek trombin yapımını attırır ve trombüs oluşumuna eğilim yaratır. Heterozigot taşıyıcılarda venöz tromboemboli riski 5-10 kat arası artarken homozigot mutasyonlarda bu oran 80 kat artmıştır. FVL mutasyonu gebelik, postpartum dönemi ve oral kontraseptif kullanımı sırasında önemli bir VTE risk faktörü olarak ortaya çıkar. Ayrıca plasental trombüse yol açarak reküran düşüğe neden olur [14, 15, 20].

Protrombin gen mutasyonu, FVL'den sonra VTE'ye eğilim yaratan ikinci en sık genetik anormalliktir. VTE gelişen hastaların yaklaşık % 7'sinde görülür. Protrombin (faktör II) trombin prekürsörüdür. Otozomal dominant olarak guanin yerine adeninin gelmesi yüksek protrombin seviyeleri ve sonucunda trombin seviyelerinin artması ile VTE riskinde yaklaşık 3 katlık bir artışa neden olur. Bu polimorfizmi olan hastalarda DVT, PE ve daha nadiren de serebral ven trombozu görülür [21, 22].

Antitrombin III eksikliği daha nadir görülen kalıtsal bir trombofili formudur. VTE geçiren kişilerin yaklaşık % 2'sinde izlenir. Antitrombin III, trombin ve fibrin oluşumunda rol oynayan diğer prokoagülanların (faktör IXa, Xa, XIa, XIIa) primer inhibitörüdür. Antitrombin III eksikliği siroz gibi bazı hastalıklarda sonradan kazanılmış olarak ortaya çıkabilir. Antitrombin III eksikliği olan hastalarda 21 yaşına kadar venöz trombüs riski %50 civarında olup bu risk 50-60 yaşlarında % 75 ila % 90'a kadar çıkabilir. Klinik olarak derin ven trombozu, PE, yüzeyel venöz tromboz, mezenterik ven trombozu, üst ekstremité, serebral ve renal ven trombozu gelişebilir [14, 15].

Protein C, prokoagülan faktörler Va ve VIIayı inaktive ederek trombozu sınırlayan bir antikoagülandır. Protein S ise bu reaksiyonlarda kofaktör olarak yer alır. Protein C ve protein S genlerinde protein seviyesini azaltan ve VTEye eğilim yaratan 100'den fazla otozomal dominant mutasyon saptanmıştır. Protein C eksikliği VTE olaylarının yaklaşık % 3.7'sinden sorumlu iken protein S için bu oran % 2.3'dür. Her iki grup hastada da venöz tromboembolik olaylar erken bir yaşta (36 yaşına kadar % 50 olasılık) meydana gelir. Bu olgularda DVT, PE, yüzeyel venöz tromboz, mezenterik ven trombozu üst ekstremité trombozu gelişebilir. Hastaların yaklaşık yarısında ilk olaylar spontan olarak ortaya çıkar. Protein C eksikliğinde warfarin uygulaması ile deri nekrozları oluşur. Bu nadir durum özellikle yağlı doku alanlarında ağrılı nekrotik lezyonlar şeklinde ortaya çıkar [23, 24].

PULMONER EMBOLİDE KLİNİK TANI

PE'de klinik tanı sensitif ve spesifik değildir. PE nedeniyle ölen hastaların çoğunda PEden şüphelenilmemekte, buna karşılık emboli ön tanısı ile değerlendirmeye alınan olgularda ise PE saptanmamaktadır. Amerika'da tüm PE olgularının ancak % 30'una tanı konarak tedavi edildiği

bildirilmektedir [25]. PE düşünüldüğünde tanı, toraks tomografisi, akciğer sintigrafisi veya pulmoner anjiyografi ile doğrulanmalıdır. Burada önemli olan nokta klinisyenin ne zaman PE'den şüpheleneceğini bilmesidir. Hangi semptom, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularının klinisyeni PE'ye yönlendirip uygun tanı testlerini istemesini sağlaması büyük önem taşımaktadır. Bu açıdan hasta yaşı, PE için istatistiki açıdan oldukça değerli bir kriterdir. Cinsiyet ise herhangi bir önem taşımamaktadır.

Bireysel semptomlar PE'lili hastaların ayırıcı tanısında güvenli olmamakla beraber bu hastalarda en sık görülen iki semptom dispne ve göğüs ağrısıdır. PE'si olan hastaların yaklaşık yarısında göğüs ağrısı, dispne veya hemoptizi görülebilmektedir. DVT bulgusu, VTE hikayesi ya da VTE için risk faktörleri mevcut hastalarda dispne veya göğüs ağrısı gelişmesi PE tanısı için büyük bir olasılık teşkil eder [26]. Dispne diğer hastalıklara bağlı olmadan akut geliştiğinde PE düşünülmelidir. PE'de dispne efor sırasında gelişirse de majör emboli durumunda istirahat de ortaya çıkabilir. Konjestif kalp yetersizliğinden farklı olarak ortopne ve nokturnal dispne yoktur [27]. VTE risk faktörleri mevcut hastalarda gelişen dispne de PE en olası tanıdır. Göğüs ağrısı ise PE'de plöritik ve santral olmak üzere iki şekilde ortaya çıkabilir. Plöritik ağrı çok daha sık görülmektedir. Plöritik ağrı pulmoner hemorajiye bağlıdır. Myokard iskemisine benzer santral göğüs ağrısı ise masif embolide görülebilir. EKG, iki ağrının ayırımında yararlı olabilir. Bacaklarda oluşan şişme ve ağrı gibi semptomlar PE ile uyumlu bulgulardır. Hemoptizi ise (% 15) nadir görülen bir semptomdur [28]. PIOPED çalışmasında dispne hastaların % 73'ünde mevcut iken hastaların % 50'sinden daha azında görülen semptomlar öksürük (% 37), bacadaki şişme (% 28) ve bacadaki ağrıdır (% 26) [29]. Majör embolik oklüzyonda ise senkop ve anjina gelişebilir. Kesin VTE tanısı almış 1231 kişilik hasta grubunda hastaların % 96'sında bir veya daha fazla risk faktörü saptanmıştır. PIOPED çalışmasında ise PE'li hastalarda bir veya daha fazla risk faktörünün mevcudiyeti daha yüksek oranda bulunmuştur [29].

Fizik muayenede en sık bulgu taşipnedir (solunum dakika sayısı > 20/dak). Buna karşılık, PIOPED çalışmasında hastaların yaklaşık % 30'unda taşipne izlenmemiştir. İnspiratuar raller (% 55), taşikardi (% 30), S4 duyulması ve ikinci sesin pulmoner komponentinin (P2) şiddetlenmesi (% 23) ve plevral frotman diğer bulgular olarak ortaya çıkmaktadır. Masif embolide sağ ventrikül yetersizliğine bağlı S3 ve/veya S4 duyulabilir [26]. PE'nin kardiyak ve hemodinamik etkileri pulmoner vasküler kesit alanının daralma derecesine, kardiyopulmoner sistemin durumu ile hipoksik ve nörohümorale vazokonstriksiyonun fizyolojik sonuçlarına bağlıdır. Pulmoner vasküler obstrüksiyon % 30-40'ı geçerse pulmoner arter ve sağ atrial basınç artar.

Frank-Starling mekanizması sağ ventrikül atım volümü ve kardiyak outputu sağlar. Pulmoner arter obstrüksiyonu % 60'ı geçerse kompensatuar mekanizmaların yenilmesi

ile kardiyak output düşer ve sağ atrial basınç ileri derecede yükselir [27]. Akut obstrüksiyonda ise sağ kalp dilatasyonu, sağ ventrikül duvar geriliminde artış, sağ ventrikül iskemisi oluşur ve sonuçta kardiyak outputun düşmesi ile sistemik hipotansiyon ortaya çıkar. PE'den birkaç saat sonra ateş gelişebilir fakat nadiren 38.3C°'yi geçer [28].

Standart laboratuvar testleri spesifiteye çok az katkıda bulunurlar. İnfarktüs gelişmemişse lokositoz ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı oldukça nadirdir. EKG, emboli için sensitif bir test değildir. Bazı olgularda embolinin yaptığı obstrüksiyon EKG değişikliklerine yol açmasına rağmen genellikle hiçbir patern tek başına tanı koydurucu değildir. Sinüs taşikardisi, sağ ventrikül yüklenmesi (V1-V4 derivasyonlarında ters T dalgaları), S1Q3T3 paterni, sağ eksen sapması, subendokardial iskemiye işaret eden ST segment depresyonları ile inkomplet veya komplet sağ dal bloğu görülebilir. Bu bulgular PE için diagnostik olmayıp sadece tanı olasılığını ortaya koymaktadır. Diğer akut veya subakut sağ ventrikül yüklenmelerinde de (ciddi pnömoni veya yaygın pulmoner maligniteye bağlı kor pulmonale gibi) görülebilir. Akut PE'de hastaların çoğunda hipokapni ve respiratuvar alkaloz mevcuttur. Masif embolide pO₂ oda havası solunurken düşük bulunabilirse de submasif embolide altta yatan bir pulmoner hastalık yoksa normal veya normale yakındır. Hipoksemi kardiyopulmoner hastalıklarda oldukça sık görüldüğü için spesifik değildir ve hipoksemi varlığında PE tanısına dikkatle yaklaşılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda yapılan prospektif çalışmalar proksimal DVT'ü olan hastaların % 40 veya daha fazlasında asemptomatik PE gelişebileceğini ortaya koymuştur [30]. Semptomların sıklık ve ciddiyeti embolik oklüzyonun derecesi ile hastanın önceki kardiyopulmoner durumuna bağlıdır. Küçük veya orta boydaki emboliler diğer açıdan sağlıklı bireylerde hiçbir semptomu yol açmaz. Önceden kardiyopulmoner hastalığı mevcut bireylerde ise semptomlar daha sık ve ciddi seyredir. Bu nedenle, emboli tanısını kesinleştirecek testlerin yapılmasına karar vermeden önce klasik semptom ve bulgulara güvenmek klinisyen için çok yanıltıcı olabilir.

D-dimer, fibrinin yıkım ürünü olup seviyesi akut VTE'de yükselmektedir. Bu nedenle immün yöntemler (ELISA) veya lateks aglutinasyon testleri gibi çeşitli D-dimer ölçüm yöntemleri VTE tanısı için kullanılmaktadır. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın pozitif bir test VTE tanısı için çok yararlı değildir çünkü malignite, inflamasyon, ciddi infeksiyon, renal veya karaciğer yetersizliği, myokard infarktüsü, gebeliğin geç dönemi, preeklampsi gibi birçok durumda yükselebilmektedir. Ayrıca D-dimer seviyeleri tPA antikoagülan tedaviyi takiben de artış gösterebilmektedir. Cerrahi veya travma sonrasında da D-dimer seviyeleri yükselebilmektedir. D-dimer testinin klinik kullanımı yaşdan çok etkilenmektedir. Yaşa bağlı olarak D-dimer seviyelerinde lineer bir artış gözlenmektedir. Buna göre, sensitivite yaşla değişmemekle beraber, spesifite yaşla azalmaktadır [31]. D-dimer gebelik sırasında progresif artış gösterdiği için

kullanımı sakıncalı olabilir. Gebeliğin 14. haftasında D-dimer testi olguların % 75'inde normal seviyede bulunduğu için erken gebelikte PE'yi ekarte etmek açısından yararlı olabilir. D-dimer testinin yalancı pozitif ve yalancı negatif nedenlerinin bilinmesi klinik açıdan büyük önem taşır (Tablo 1). Buna karşılık, tanıyı ekarte etmede negatif testin potansiyel değeri çok daha fazladır. Normal bir D-dimer seviyesi (< 500 mg/L) genelde emboliyi tanı dışı bırakır. Sensitivitesi > % 80, spesifitesi ise ancak % 30 civarındadır. Özetle, D-dimer negatif prediktif değeri (> % 90) yüksek bir testtir. Kullanılan çeşitli ölçüm metodları içinde ise ELISA yöntemi en hassas olanıdır [31, 32].

Tablo 1. D-dimer testinin yalancı pozitif ve yalancı negatif nedenleri [32].

Yalancı-pozitif	Yalancı-negatif
Travma/cerrahi	Çok erken dönem (ilk gün)
Malignite	Çok geç dönem (> 48 saat)
Gebelik	Yaşlı hasta
Kardiyak / renal / hepatik yetersizlik	Antikoagülan tedavi
Yüksek CRP'nin eşlik ettiği inflamasyon	Küçük trombus

Akciğer grafisi PE şüphesi olan hastalarda ilk başvuru olan görüntüleme yöntemi olmasına rağmen emboli düşündürülen radyolojik bulguların spesifik olmaması nedeniyle tanı değeri çok sınırlıdır. PİOPED çalışmasında 383 anjiyografik olarak saptanmış emboli ve 680 normal anjiyografisi olan hastada atelektazi ve fokal opasite artışı gibi prevalansı en sık radyolojik bulgular açısından embolisi olan hastalarla olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Atelektazi ve plevral tabanlı opasite artışı (Hampton hörgücü) PE açısından yaklaşık % 20 sensitivite ile % 80 spesifite içermektedirler. Benzer şekilde oligemi (Westmark işareti), belirgin pulmoner arter (Fleischner işareti), vasküler dağılım ve plevral efüzyon da sensitif bulgular değildir. Akciğer grafisi, pulmoner anjiyografi ile PE tanısı konmuş hastaların % 12'sinde tamamen normal bulunmuştur [29]. Stein ve arkadaşları ise kardiyak veya respiratuvar hastalığı olmayan PE olgularının % 84'ünde akciğer grafisinin anormal olduğunu göstermişlerdir. En sık bulgular atelektazi veya parenkimal anormallikler olurken hastaların yaklaşık yarısında küçük plevral efüzyonlar saptanmıştır [33]. ICOPER çalışmasında ise en çok görülen radyolojik bulgular kardiyomegali, plevral efüzyon, diafragma yükselmesi, pulmoner arter genişlemesi, atelektazi ve parenkimal infiltrasyondur. Bu çalışmaya katılan hastaların çoğunda kardiyopulmoner hastalık mevcuttu [34]. Özetle, akciğer grafisinin PE yönünden tanı değeri düşüktür. Klinik olarak PE'yi taklit edebilen diğer hastalıkların ekarte edilmesinde yararlı olabilir. Düşük sensitivite fakat nispeten yüksek

spesifite içeren bulgular periferik oligemi, santral pulmoner arter genişlemesi, plevral tabanlı opasite ve diafragma yükselmesidir. Nonspesifik bulgular parenkimal infiltrasyon, lineer ateletazi ve plevral efüzyondur. Anjiyografik olarak PE tanısı konmuş hastaların yaklaşık % 10 ila 15'inde akciğer grafisinin normal olabileceği unutulmamalıdır.

PE, VTE'nin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, PE ve VTE'nin aynı hastalığın sonuçları olduğundan hareketle PE tanısında olası bir VTE varlığını ortaya koymak en uygun yaklaşımlardan biri olacaktır. DVT ve PE'yi ayrı tanısıl antiteler şeklinde değerlendirmek tedavide de yanılgılara yol açacaktır. Fibrinojen bacak sintigrafisi, impedans pletismografi, radionükleer sintigrafisi ve kontrast venografi gib yöntemler tanıdaki majör kısıtlamalar nedeniyle yerlerini venöz Doppler ultrasonografiye bırakmışlardır [25, 26]. Bir zamanlar DVT için altın standart olarak tanımlanan kontrast venografi ise günümüzde artık nadiren uygulanır hale gelmiştir. Bunun nedenleri, hasta ayağından venöz girişin zor bulunması, işlem sırasında gelişen ağrı, intravenöz kontrasta bağlı kontrendikasyon ile komplikasyonlar, yüksek kaliteli venografi için ileri düzeyde teknik becerinin gerekmesi, sık görülen nondiagnostik sonuçlar, değerlendirmede uzmanlar arasında belirgin farklılıkların ortaya çıkması, yüksek maliyet ve non-invazif testlerin çok daha yaygın olarak kullanıma girmesidir. Teknik açıdan normal bir venografi proksimal ve baldır DVT'ünü ekarte ederken intraluminal dolum defektlerinin görülmesi tanıyı kesinleştirmektedir [27, 28].

İmpedans pletismografi (İPG), venöz akımın hızını ölçen indirekt bir tekniktir. Sensitivitesi % 65-75 civarındadır. Yalancı pozitif sonuçlar, arterial (konjestif kalp yetersizliği, şok, periferik arter hastalığı) ya da venöz akımı bozan (sağ kalp yetersizliği, KOAH) gibi durumlarda ortaya çıkabilmekte ve tekniğin spesifitesini düşürmektedir. Doppler ultrasonografi (DUS) proksimal DVT için oldukça hassas bir testtir. Kolayca uygulanır ve portabl'dir. Ayrıca DVT'nin ekarte edilmesinin yanında yüzeysel venöz trombüs, popliteal kist veya kas hematomu gibi diğer alternatif tanıları da ortaya koyabilmektedir. DUS için en güvenilir tanı kriteri derin venöz segmentin kompresibilitesidir. Trombüs içeren venler ultrason probu ile yapılan hafif kompresyonda kollabe olmazlar. Semptomatik DVT'de sensitivite ve spesifite % 95'e kadar çıkabilmektedir. Kötü hasta kooperasyonunda, morbid obesitede, belirgin ödem veya hassasiyette, anatomik varyasyonlarda ve alt ekstremitte yaralanmalarında DUS tanı koydurucu olmayabilir [35]. BT venografi bazı merkezlerde kullanılmasına rağmen tanıdaki yeri henüz tam olarak değerlendirilememiştir. Akım artefaktları, derin venlerde opasifikasyonun tam sağlanamaması, akut ile kronik DVT ayrımının kesin yapılamaması ve değerlendiren uzmanlar arasındaki yorum farkları bu yöntemle ait kısıtlamalardır [36]. Manyetik rezonans venografi (MRV) DVT tanısında gelecek vadede ve kontrast venografi kadar tanı kesinliği sağlayabilen bir yöntemdir. Özellikle pelvis ve baldır ven DVT'u açısından DUS'a

göre daha hassastır. MRV'nin radyasyon içermemesi, kontrast gerektirmemesi, pelvik venleri görüntüleyebilmesi, ayırıcı tanıda yer alabilecek diğer hastalıklarda tanıyı sağlayabilmesi ve akut ile kronik DVT'ünü ayırtedebilmesi önemli üstünlükleridir. Ayrıca MRV, MR anjiyografiye adjuvan olarak kullanılarak PE şüphesinde pulmoner arterlerin de görüntülenmesini sağlayabilmektedir. Gebelik durumunda DVT veya PE tanısı için rahatlıkla kullanılabilmesi de diğer bir avantajıdır [37, 38].

Şüphe mevcut olduğunda PE tanısını ortaya koymak için iki ayrı skorlama modeli geliştirilmiştir. Wells ve ark. kendi modellerini literatürü gözden geçirerek ve VTE risk faktörlerini, klinik semptom ile bulguları ve başka bir tanı olasılığının varlığını göz önüne alarak oluşturmuşlardır (Tablo 2). Diğer bir tanı olasılığının varlığı subjektif olup klinik bulgular ve rutin testlerin sonuçlarına göre klinisyenin kararına dayanmaktadır [39]. Skor 2'nin altında ise klinik PE olasılığı düşük, 2-6 arasında orta derecede ve 6'dan fazla ise yüksek olarak kabul edilmektedir. Bu skorlama sistemine göre düşük olasılıkta PE prevalansı % 3.4, orta olasılıkta % 28 ve yüksek olasılıkta % 78 olarak saptanmıştır [39].

Tablo 2. PE klinik olasılığını skorlama sistemi [39].

Değişken	Puan
DVT bulguları	3
Kalp hızı > 100	1.5
İmmobilizasyon > 3 gün	1.5
Önceden DVT hikayesi	1.5
Hemoptizi	1
Kanser	1
PE'nin en olası tanı olması görüşü	3
Toplam olası maksimum puan	12.5

Wicki ve ark. ise PE şüphesi olan 1090 acil hastasının datalarını analiz ederek Cenova skorlama sistemini (Tablo 3) geliştirmişlerdir [40]. Verilerinin çok değişkenli analizi sonucunda 8 faktörün PE ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu saptamışlardır. Eğer skor 4'ün altında ise PE olasılığı düşük, 5-8 arasındaysa orta, 9 ve üzerinde ise yüksek olarak sınıflandı. Buna göre, düşük olasılıklı skorda PE prevalansı % 10, orta olasılıkta % 38 ve yüksek olasılıkta ise % 81 olarak belirlenmiştir [40].

Perrier ve ark. ise bir algoritma kullanmadan kliniğe dayanarak PE olasılığını saptamaya yöneldiler [41]. Klinisyenlerden klinik bulgularını sıralamaları istendi fakat bir skorlama yapılmadı. Düşük klinik olasılık durumunda % 8, orta olasılıkta % 37 ve yüksek olasılıkta ise % 65 oranında kesin PE saptandı. PİOPED çalışmasında olduğu gibi hastaların çoğunluğu orta olasılık grubunda yer aldı. Tanı koydurucu olmayan bir sintigrafisi ile düşük klinik ola-

Tablo 3. PE olasılığında prediktif faktörler [40].

Faktör	Puan
Yaş 60-79	1
Yaş > 79	2
Önceden geçirilmiş VTE	2
Yakın zamanda cerrahi	3
Nabız > 100	1
pCO ₂ , mmHg	
< 36	2
36-39	1
pO ₂ , mmHg	
< 49	4
49-60	3
> 60-71	2
> 71-82	1
Akciğer grafisi	
lineer atelektazi	1
diafragma yükselmesi	1
Toplam olası maksimum puan	16

sılık varlığında PE prevalansı % 5'den daha az bulundu. Hem klinik hem de skora dayanan modellerde düşük olasılık saptanan hastalarda PE prevalansı % 10'un altındaydı. Wells ve ark. ise düşük klinik PE olasılığı ve normal bir D-dimer varlığında tedavi uygulanmamasının güvenli bir yaklaşım olduğunu ortaya koydular [42].

Ventilasyon perfüzyon (V/Q) sintigrafisi çoğunlukla akciğer grafisini takiben ikinci sıklıkla uygulanan görüntüleme yöntemidir. Normal bir V/Q sintigrafisi hiç şüphesiz ki PLOPED ve diğer bazı çalışmalarda gösterildiği gibi PE tanısını ekarte ettirmektedir. Ayrıca normale yakın bir V/Q sintigrafisinde de PE riski düşüktür (% 0-11). PLOPED çalışmasında normal/normale yakın sintigrafi ve düşük klinik şüphe varlığında PE ancak % 2 oranında görülmüştür.

Yalancı negatif normal bir perfüzyon sintigrafisi çok nadir olup santral nonobstrüktif PE'de görülme olasılığı çok düşüktür [29, 43, 44]. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi olan fakat immobilizasyon, yakın sürede geçirilmiş cerrahi operasyon hikayesi bulunmayan hastalarda PE prevalansı % 4.5 oranında saptanmıştır. Yine düşük olasılıklı V/Q varlığında bir tek risk faktörü mevcut hastalarda ise PE prevalansı % 12 iken iki veya daha fazla risk faktörü olanlarda prevalans % 21'e kadar çıkmaktadır. Bu olgularda klinik değerlendirme ve V/Q sintigrafisinin birlikte değerlendirilmesi pek yarar sağlamamış ve tanı için periferik venöz incelemeler, spiral BT veya pulmoner anjiyografi gerekmiştir [45].

Spiral BT, PE tanısında önemli bir adımdır. V/Q sintigrafisinden farklı olarak spiral BT emboliyi direkt göstermesinin yanında parenkimdeki anormallikleri de saptayarak

PE tanısını desteklemekte ya da ekarte ettirebilmektedir. Spiral BT'nin PE tanısındaki sensitivitesi % 57 ile % 100, spesifitesi ise % 78 ile % 100 arasında değişmektedir [46]. Bu kadar geniş bir tanı aralığının nedeni vasküler obstrüksiyonun yaygınlığı ve kullanılan BT teknolojisidir. Ana ve lobar pulmoner arterlerdeki PE tanısı için BT sensitivite ve spesifitesi % 95'i geçmektedir. Segmental ve subsegmental arterlerde ise bu oranlar düşmektedir. Subsegmental arterlerde iki ayrı radyolog tarafından yapılan değerlendirmede BT sensitivitesi % 71 ile % 84 arasında değişmiştir [47]. Spiral BT'de akut PE'ye ait vasküler bulgular: İntravasküler dolun defekti, damar duvarı ile dar açı yapan defekt, vasküler opasifikasyonun tam kesilmesi ve oklüzyona uğramış damarın çapının genişlemesidir. PE tanısı için spiral BT'de yararlı parenkimal bulgular ise koni şeklinde plevral tabanlı kontrast tutmayan opasiteler ve lineer atelektazilerdir. Yalancı-negatif değerlendirmeler genellikle subsegmental embolilerde ortaya çıkmaktadır. Yalancı-pozitif değerlendirmeler ise hiler lenf düğümleri ve ya da teknik yetersizlikten kaynaklanmaktadır [46]. Çok tarayıcı BT'nin (MDBT) kullanıma girmesi ile temporal ve spatial rezolüsyonun artması subsegmental vasküler anatominin çok daha belirgin şekilde görüntülenmesini sağlamıştır. Buna göre, subsegmental embolilerde MDBT'nin sensitivite ve spesifitesi % 90 ile % 100 arasında değişmektedir [48, 49].

MR görüntüleme de yıllardır PE tanısı için kullanılmakla beraber spiral BT kadar kabul görmemiştir. PE için tanı kriterleri intravasküler dolun defekti ya da damarda kesinti gelişmesidir. Kronik trombus ise düşük sinyal şiddeti yoğunluğu olan mural bir defekt olarak izlenir. Tanıda hataya yol açan faktörler kan akımının yavaşlaması ve perihiler yağın pıhtı zannedilmesidir. Özetlenecek olursa MR, PE tanısı için kullanılabilirse de sensitivite ve kesinliği spiral BT'den daha fazla değildir. Bu nedenle, MR'ın tanıda kullanım indikasyonu anormal akciğer grafisi ve nondiagnostik V/Q varlığında spiral BT uygulamasına bir kontrendikasyon mevcut olduğunda ortaya çıkmaktadır. Birçok merkezde PE için MR uygulanmadığından bu yöntemin kullanılabilmesi için yorumu yapacak radyologların da yeterli deneyime sahip olması büyük önem taşımaktadır [50, 51].

Akut kor pulmonale, pulmoner damarların akut obstrüksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan sağ ventrikül disfonksiyonudur. Bu tablo en sık masif veya submasif emboli nedeniyle gelişmektedir. PE şüphesi bulunan hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonuna ait ekokardiografik bulgular PE'yi destekleyen çok güçlü deliller olarak kabul edilir. Sağ ventrikül disfonksiyonu veya sağ ventrikül duvar anormallikleri gibi yapısal belirtiler bulunabilir. Masif PE'si olan hastaların % 80'inde sağ ventrikül hipokinezisi ve dilatasyonu görülebilmektedir. Ekokardiografi ayrıca akut kor pulmonale sırasında gelişen pulmoner hipertansiyonun saptanmasında da yararlı olur. Bununla birlikte, adı geçen ekokardiografik bulguların PE için spesifik olmadığı unutulmamalıdır [52, 53].

Pulmoner anjiografi PE tanısı için halen altın standart özelliğini korumaktadır [54]. Bununla birlikte, birçok klinisyen pulmoner anjiografiyi yan etkileri ve uygulama zorluğu nedeniyle pek fazla tercih etmemektedir. Genellikle iyi tolere edilmesine rağmen aritmi, hipotansiyon ve kontrast ajana karşı reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Nonionik ve düşük ozmolariteli kontrast ajanların kullanıma girmesinden önceki ölüm oranı % 0.5 ve majör morbidite oranı ise % 1 olarak belirlenmiştir. Ölüm olaylarının yaklaşık % 60'ının ciddi kardiyopulmoner hastalığı bulunan olgularda meydana geldiği düşünüldüğünde yöntem oldukça güvenilirdir. Diğer bir çalışmada ise hiçbir ölüm olayı meydana gelmezken major komplikasyon oranı % 0.3 olarak bildirilmiştir [54, 55]. Pulmoner anjiografide PE için primer bulgular intraluminal marjinal veya santral dolum defektidir. Sekonder bulgular ise damarda kesilme, oklüzyon, oligemi veya damarda incelmedir. Pulmoner anjiografi çapı 0.5 mm'den küçük damarları görüntüleyememektedir. PIOPED çalışmasında embolilerin sadece % 6'sının subsegmental damarlara lokalize olduğu teziyle anjiografinin tamamen yeterli olduğu düşünülebilir [26]. PE'nin yüksek rekürrens oranı göz önüne alındığında ise klinisyenlerin subsegmental emboli sonrasında gelişebilecek embolilerin masif ve ölümcül olabileceğini akıldan çıkarmamaları gerekir.

SONUÇ

Literatürdeki bilgilerin ışığında akut PE emboli tanısı için bir algoritmik yaklaşımın uygulanması yerinde olacaktır. Buna göre, akciğer grafisi klinik olarak PE'yi taklit edebilen hastalıkların tanısı ya da ekarte edilmesinde yararlı olur. PE'si olan bir hastada akciğer grafisinin tamamen normal olabileceği unutulmamalıdır. Tanısal algoritmada, laboratuvar testi olarak D-dimer'den yararlanılabilir. Cerrahi, malignite, kalp yetersizliği, gebelik ve travma gibi PE emboli insidansının yüksek olduğu durumlarda D-dimer yüksek bulunabileceğinden negatif bir test sonucu klinisyen açısından çok daha büyük bir önem taşır. Buna göre, düşük klinik olasılık durumunda negatif bir D-dimer testi PE'yi ekarte ettirir. D-dimer ayrıca görüntüleme sonuçlarının potansiyel olarak yalancı negatif veya yalancı pozitif şeklinde yorumlanmasına yardımcı olur. Derin ven trombozu semptom Derin ven trombozu semptom ve bulguları mevcut veya şüphesi varsa en uygun yöntem Doppler ultrasonografidir. Eğer Doppler pozitif ise hastada PE olduğu düşünülür ve daha ileri tetkike gerek yoktur. Akut PE şüphesi mevcut fakat derin ven trombozu semptom veya bulguları yoksa spiral BT anjiografi uygulanmalıdır. Kontrast kullanımına kontrendikasyon varsa hastalarda V/E sintigrafisi yapılmalıdır. BT bulguları kesin olmayan veya yüksek klinik şüpheye rağmen BT bulguları negatif hastalarda pulmoner anjiografi yapılır.

KAYNAKLAR

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 4-8.
2. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz JS, Thompson BT, Popovich J Jr, Hobbins TE ve ark. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.
3. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.
4. Douketis JD, Keaton C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-462.
5. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 445-453.
6. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ 3rd. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002 10; 162: 1245-1248.
7. Macik BG, Ortel T. Clinical and laboratory evaluation of the hypercoagulable states. *Clin Chest Med* 1995; 16: 375-389.
8. Fedullo PF, Morris TA. Pulmonary thromboembolism. Mason RJ, Murray FJ, Broaddus VC, Nadel JA, editör. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2005; 1425-1458.
9. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-645.
10. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Hemostasis* 1994; 24: 128-131.
11. Merli GJ. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism prophylaxis in orthopedic surgery. *Med Clin North Am* 1993; 77: 397-411.
12. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism: *Chest* 2001; 119: 132-175.
13. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999; 84: 437-445.
14. Joffe HV, Goldhaber SZ. Hypercoagulable states and

- other risk factors for venous thromboembolism. Dalen EJ, editör. Venous Thromboembolism. New York, Marcel Dekker. 2003, 11-21.
15. Heit JA. Risk factors for venous thromboembolism. Tapson VF, editör. Venous thromboembolism. Clin Chest Med 2003; 24: 1-12.
 16. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. Lancet 1999; 353: 1348-1353.
 17. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002; 346: 752-763.
 18. Eichinger S, Stumpf A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, Schneider B, Pabinger I, Lechner K, Kyrle PA. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for recurrent thromboembolism. Thromb Haemost 1998; 80: 566-569.
 19. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, Vanderbroucke JP, Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1996; 334: 759-762.
 20. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med 1995; 332: 912-917.
 21. Franco RF, Reitsma OH. Genetic risk factors of venous thrombosis. Hum Genet 2001; 109: 369-384.
 22. Nguyen A. Prothrombin G20210A polymorphism and thrombophilia. Mayo Clin Proc 2000; 75: 595-604.
 23. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. Blood 1996; 87: 3531-3544.
 24. Sallah S, Thomas DP, Roberts HR. Warfarin and heparin-induced skin necrosis and the purple toe syndrome: infrequent complications of anticoagulant treatment. Thromb Haemost 1997; 78: 785-790.
 25. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital: Mayo Clin Proc 1995; 70: 417-424.
 26. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 1991; 68: 1723-1724.
 27. Susec O, Boudrow D, Kline JA. The clinical features of acute pulmonary embolism in ambulatory patients. Acad Emerg Med 1997; 4: 891-897.
 28. Manganello D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism: doubts and certainties. Chest 1996; 107: 25-32.
 29. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). JAMA 1990; 263: 2753-2759.
 30. Ryu JH, Olson EJ, Pelikka PA. Clinical recognition of pulmonary embolism: problem of unrecognized and asymptomatic cases. Mayo Clin Proc 1998; 78: 873-879.
 31. Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson D, O'Rourke K, Keeney M, Kearon C, Ginsberg JS, Wells PS. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. Br J Haematol 2001; 115: 140-144.
 32. Dempfle CE. Use of D-dimer assays in the diagnosis of venous thrombosis. Semin Thromb Hemost 2000; 26: 631-641.
 33. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest 1991; 100: 598-603.
 34. Elliot CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Chest 2000; 118: 33-38.
 35. Geerts WH, Selby R. Investigation of suspected deep venous thrombosis. Dalen EJ, editör. Venous Thromboembolism. New York, Marcel Dekker. 2003; 93-119.
 36. Garg K, Mao J. Deep venous thrombosis: spectrum of findings and pitfalls in interpretation on CT venography. Am J Roentgenol 2001; 177: 319-323.
 37. Moody AR, Pollock JG, O'Connor AR, Bagnall M. Lower-limb deep venous thrombosis: direct MR imaging of the thrombus. Radiology 1998; 209: 349-355.
 38. Fraser DGW, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. Ann Intern Med 2002; 136: 89-98.
 39. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998; 129: 997-1005.
 40. Wicki J, Perneger TV, Junod AF. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. Arch Intern Med 2001; 161: 92-97.
 41. Perrier A, Mirron MJ, Desmarais S. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism. Arch Intern Med 2000; 160: 512-516.
 42. Wells PS, Anderson DR, Rodger M. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a clinical model and D-dimer. Ann Intern Med 2001; 135: 98-107.

43. van Beek EJR, Kuyser PMM, Schenk BE, Brandjes PM, ten Cate JW, Büller HR. A normal perfusion scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism: frequency and clinical validity. *Chest* 1995; 108: 170-173.
44. Trujillo NP, Pratt JP, Talusani S, Quaipe RA, Kumpe D, Lear JL. DTPA aerosol in ventilation / perfusion scintigraphy for diagnosing pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997; 38: 1781-1783.
45. Worsley DF, Palevsky HI, Alavi A. Clinical characteristics of patients with pulmonary embolism and low or very low probability lung scan interpretations. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2737-2741.
46. Hiorns MP, Mayo JR. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Can Assoc Radiol J* 2002; 53: 258-268.
47. Ruiz Y, Caballero P, Caniego JL, Frieria A, Olivera MJ, Tagarro D, Alvarez-Sala K. Prospective comparison of helical CT with angiography in pulmonary embolism: Global and selective territory analysis. Interobserver agreement. *Eur Radiol* 2003; 13: 823-829.
48. Schoepf UJ, Castello P. Multidetector-row CT imaging of pulmonary embolism. *Semin Roentgenol* 2003; 38: 106-114.
49. Stein FD, Fowler SE, Goodman LR. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-2327.
50. Meaney JFM, Weg JG, Chenevert TL, Starrford-Johnson D, Hamilton BH, Prince MR. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997; 336: 1422-1427.
51. Gupta A, Fraser CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, Morris JT, Drury PJ, Cala LA. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210: 353-359.
52. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 209-217.
53. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.
54. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468.
55. Hudson ER, Smith TP, McDermott VG, Newman GE, Suhocki PV, Payne CS, Stackhouse DJ. Pulmonary angiography performed with iopamidol: complications in 1434 patients. *Radiology* 1996; 198: 61-65.

BOŞ

BOŞ