



Pulmoner Emboliye Güncel Yaklaşım Current Approach to Pulmonary Embolism

Abdullah Tekin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Pulmonary embolism is a relatively common cardiovascular emergency. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis constitute one of the 'big three' cardiovascular killers along with myocardial infarction and stroke. The case fatality rate for pulmonary embolism exceeds the mortality rate for acute myocardial infarction. Thus, early diagnosis is fundamental, since immediate treatment is highly effective. However, pulmonary embolism is a difficult diagnosis that might be missed because of non-specific clinical presentation. This review will address the current approach to pulmonary embolism except for the treatment which will be a subject for a future article.

Key words: Pulmonary embolism, deep vein thrombosis, venous thromboembolism.

ÖZ

Pulmoner emboli kardiyovasküler acil bir durumdur. Miyokard enfarktüsü ve inme ile birlikte pulmoner emboli ve derin ven trombozu üç büyük kardiyovasküler ölümcül hastalığı oluşturmaktadır. Pulmoner emboliye bağlı vaka ölüm oranı miyokard enfarktüsüne bağlı ölüm oranından yüksektir. Dolayısıyla, erken tanı, erken tedavininde oldukça etkili olması nedeniyle, yaşamsaldır. Bununla birlikte hastalığın özgül olmayan klinik bulguları nedeniyle tanı koymak güçtür ve tanı gözden kaçabilir. Bu derlemede başka bir makalenin konusu olacak tedavi bölümü hariç pulmoner emboliye güncel yaklaşım sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: Pulmoner emboli, derin ven trombozu, venöz tromboembolizm.

Giriş

Venöz tromboembolizm (VTE), venöz dolaşımında oluşan tüm patolojik trombozların genel adıdır. En sık olarak alt ekstremitelerde derin ven trombozu (DVT), daha nadir



olarak üst ekstremitelerde, pelvis ve diğer venlerde görülür¹. VTE'nin yaşamı tehdit eden en önemli parçası ise pulmoner embolidir (PE). Pulmoner emboli (PE) kardiyovasküler acil bir durumdur. Miyokard enfarktüsü ve inme ile birlikte PE üç büyük kardiyovasküler ölümcül hastalığı oluştururlar². Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşümlü sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilir. PE tanısının konması güçtür ve özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için gözden kaçabilir. Buna karşılık, erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle, erken tanı konması çok önemlidir. Hem başlangıç tedavisi hem de ikincil önleme için gereken uzun süreli antikoagülasyonun verilebilmesi için tanının doğruluğu ispatlanmış bir yöntemle konması gerekmektedir. Bu derlemede başka bir makalenin konusu olacak tedavi bölümü hariç pulmoner emboliye güncel yaklaşım sunulacaktır.

Epidemiyoloji

Akut PE venöz tromboembolizmin (VTE) en ciddi klinik formudur. PE çoğu kez derin ven trombozunun (DVT) sonucu ortaya çıktığından, PE epidemiyolojisi, risk faktörleri ve doğal seyri VTE'nin tamamını kapsayan çalışmalardan elde edilmiştir. PE epidemiyolojisini, hastalığın asemptomatik seyredebilmesi veya tanının rastlantısal konması nedeniyle, saptamak güçtür. Hastalığın yıllık insidansı 100.000 kişide 100-200 civarındadır³. Epidemiyolojik bir modelle tahminen Avrupa Birliğinin 6 ülkesindeki 2004 yılındaki 317 000 ölüm PE ile ilişkilidir. PE'den erken dönemde ölenlerin sadece %7'sine PE tanısı ölümden önce konmuştur³.

Zemin Hazırlayan Etkenler

Genetik ve çevresel birçok zemin hazırlayan faktör vardır. VTE hastayla ilgili (genelde kalıcı) risk faktörleri ve koşullarla ilgili (genelde geçici) risk faktörlerin sonucu olarak ortaya çıkar. VTE tanıdan önceki 3 ay ya da son 6 haftadaki geçici veya geri dönüşümlü risk faktörleri zemininde oluşmuşsa 'tetiklenmiş' değil ise 'tetiklenmemiş' olarak kabul edilir⁴. PE bilinen hiçbir risk faktörü olmadan ortaya çıkabilir. Büyük travma, cerrahi, alt ekstremitelerde kırıklar, diz ve kalça replasman ameliyatları, omurilik hasarı, son 3 ayda geçirilmiş miyokard enfarktüsü, son 3 ayda kalp yetersizliği veya atriyal fibrillasyon nedeniyle hastaneye yatış, daha önce VTE öyküsü ve bazı kanserler (hematolojik, akciğer, gastrointestinal, pankreas, beyin) güçlü risk faktörleridir⁵⁻¹⁰. Artroskopik diz cerrahisi, otoimmün hastalıklar, kan transfüzyonu, santral venöz kateterler, kemoterapi, solunum yetersizliği, kalp yetersizliği, hormon replasman tedavisi, eritroperez stimüle eden ajanlar, in vitro fertilizasyon, enfeksiyon, diğer kanser

türleri, inflammatuvar bağırsak hastalıkları, oral kontraseptif kullanımı, inme, postpartum dönem, yüzeysel ven trombozu ve trombofili orta derecede kuvvetli risk faktörleridir¹¹⁻¹⁸. Diyabet, hipertansiyon, uzun araba veya hava yolu yolculuğuna bağlı oturma, 3 günden uzun yatak istirahati, laparoskopik cerrahi, obezite, yaşlanma, hamilelik ve yüzeysel variköz venler düşük risk faktörleridir¹⁹⁻²².

Doğal Hastalık Seyri

DVT ortopedik cerrahiye kıyasla genel cerrahi sonrası daha az sıklıkta görülmektedir²³. Cerrahi sonrası VTE riski, cerrahi izleyen ilk 2 hafta içinde en yüksektir, ama 2-3 ay yüksek kalır. Antitrombotik profilaksi, perioperatif VTE riskinde anlamlı azalma sağlar²⁴. Antitrombotik profilaksi süresi uzadıkça, VTE insidansı düşmektedir²³. Semptomatik DVT'si olan hastaların çoğunda proksimal pıhtılar vardır ve olguların %40-50'sinde, genellikle klinik belirti vermeyen PE komplikasyonu ortaya çıkar^{24,25}. PE, DVT'yi takip eden 3-7. günde ortaya çıkar. PE sonrası %5-10 arasında şok ve hipotansiyon gelişir²⁶. Hastaların %50'sinde sağ ventrikül disfonksiyonunun bulguları vardır²⁷. PE ya da VTE'nin 30 günlük mortalitesi %9 ile %11 arasında, 3 aylık mortalite ise %8.6 ile %17 arasında değişmektedir²⁸⁻³⁰. PE sonrası pulmoner trombüs çoğunlukla tamamen kaybolmamaktadır³¹. PE sonrası kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gelişimi %1.5 civarındadır³².

Antikoagülasyon almayan semptomatik DVT veya PE hastalarında 3 ay içerisinde %50 oranında hastalık tekrar eder³³. Antikoagülasyon alan hastalarda bu oran 2. haftada %2, 3. ayda %6.4 ve 6. ayda %8 civarındadır³⁴⁻³⁶. Tedavinin çoğu zaman 6. ayda bırakıldığı düşünüldüğünde 1. yılda %13, 5. yılda %23, 10. yılda ise %30 geç hastalık tekrarlarıyla karşılaşılabilir³⁴⁻³⁶.

Patofizyoloji

Pulmoner yatağın trombüs ile daralması sonucu trombaksan A2 ve serotonin salınımı ile vazokonstriksiyon ortaya çıkar³⁷. Bu vazokonstriksiyona anatomik daralmayı da eklediğimizde pulmoner vasküler yatak direnci artar. Bu artmış direnci karşısında gören sağ ventrikül genişler. Genişleme ile birlikte sağ ventrikül basıncı ve volümü artar ve miyositler esnemeye başlar. Nörohumoral aktivasyon ile inotropik ve kronotropik stimülasyon ortaya çıkar. Vazokonstriksiyonla birlikte bu kompensatuvar mekanizmalar pulmoner arter basıncını arttırarak daralmış yataktan akımı arttırmaya çalışır ve geçici olarak kan basıncını stabilize

eder³⁸. Bu adaptasyon sınırlı bir adaptasyondur çünkü ince duvarlı hazırlıksız sağ ventrikül 40 mmHg üzerinde ortalama bir pulmoner arter basıncı sağlayamaz. Sağ ventrikülün kasılmasının erken diyastola kadar gecikmesi nedeniyle septum sola yaylanır ve sol ventrikül dolumunu engelleyebilir³⁹. Üzerine gelişecek bir sağ dal bloğu ile ventrikül kasılma senkronizasyonu bozulabilir ve kardiyak debi düşerek sistemik hipotansiyon ve hemodinamik bozukluk ortaya çıkar. Artmış nörohumoral aktivasyon miyokartta inflamasyona ve sağ ventrikülün daha fazla oksijene ihtiyaç duymasını ortaya çıkarır ki bu durumda sağ ventrikül debisi düşebilir kan basıncı düşer sağ ventriküle sağ koroner arter ile gelen kan akımı azalır ve kardiyojenik şok ortaya çıkabilir⁴⁰.

Daralmış bölgeye az akım olurken diğer bölgelere daha fazla akım gitmesi ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna neden olur. Bu durum hipoksemiye katkıda bulunur. Hipoksemisinin bir diğer nedeni düşük debiye bağlı venöz kanın saturasyonun azalmasıdır⁴¹. Ayrıca, patent foramen ovale aracılığıyla sağdan sola kan şantı hastaların üçte birinde görülür ve hipoksemisinin bir diğer nedenidir⁴². Dolayısıyla pulmoner embolide solunum yetersizliğinin ana nedeni hemodinamik sorunlardır. Küçük distal emboli alveolar kanamaya neden olabilir ve hemoptizi, pleuritik ağrı ve hafif plevral effüzyona neden olabilir. Bu klinik duruma 'pulmoner enfarktüs' denir ve gaz değişimine etkisi klinik olarak önemsizdir.

Klinik Sınıflama

Avrupa Kardiyoloji Birliği 2015 yılında yayımladığı PE kılavuzunda, PE klinik şiddetine göre ikiye ayırmıştır⁴³. Bu sınıflamada 30 günlük ya da hastane içi mortalite esas alınmıştır. Buna göre şok veya hipotansiyonu olan hastalar yüksek riskli, diğerleri ise yüksek riskli olmayanlar olarak sınıflanmıştır. Hipotansiyon sistolik kan basıncının <90 mmHg olması ya da sistolik kan basıncında 15 dakikadan uzun 40 mmHg veya daha üstü düşüş olması olarak tanımlanmıştır.

Tanı

Klinik Bulgular

Nefes darlığı, göğüs ağrısı, pre-senkop, senkop ve/veya hemoptizi gibi bulguları olan kişilerde PE'den şüphelenilmelidir⁴⁴⁻⁴⁵. Hipotansiyon ve şok seyrek görülmesine rağmen ciddi hemodinamik bozukluğu ve-veya santral PE'yi düşündürür. Senkop sık değildir fakat hemodinamik bozukluk olsun veya olmasın ortaya çıkabilir⁴⁶. Göğüs ağrısı genelde distal emboliye bağlı plevral irritasyon nedeniyle ortaya çıkar⁴⁷. Bazen göğüs ağrısı tipik angina

karakteri gösterebilir ki bunun nedeni sağ ventrikül iskemisi. Dolayısıyla akut koroner sendrom ve aort disseksiyonundan ayırt etmek gereklidir. Nefes darlığı ciddi veya hafif olabilir. Kalp yetmezliği veya pulmoner hastalığı olanlarda sadece nefes darlığının artmış olması bile PE'nin olaya eklendiğinin bir göstergesi olabilir. Hipoksemi kan gazının tipik bulgusu olarak kabul edilse bile hastaların %40'da oksijen saturasyonu normaldir⁴⁸. Hipokapni sıklıkla vardır. Akciğer direkt grafisi sıklıkla anormaldir fakat özgül değildir⁴⁹. EKG'de sağ ventrikül yüklenme bulguları olan V1-V4 T dalga negatifliği, V1 de QR bulgusu, S1Q3T3 bulgusu, komplet ya da inkomplet RBBB gözlemlenebilir. Bu bulgular daha ciddi bir hastalık göstergesidir⁵⁰. Daha hafif formunda sinüs taşikardisi dışında bir bulgu yoktur. Bazen atriyal fibrilasyon gibi atriyal taşikardilerde PE ile ilişkili olabilir.

Tablo 1. Pulmoner Emboli Klinik Tahmini : Wells Kuralı⁵¹

Wells skorlaması	Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
DVT yada PE öyküsü	1.5	1
Kalp Hızı > 100 vuru/dk	1.5	1
Son dört haftada cerrahi veya immobilizasyon	1.5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif kanser	1	1
DVT'nin klinik bulguları	3	1
PE'ye alternatif tanı olasılığı düşük	3	1
Klinik Olasılık		
<i>3 seviye skorlama</i>		
Düşük	0-1	
Orta	2-6	
Yüksek	≥7	
<i>2 seviye skorlama</i>		
PE muhtemel değil	0-4	0-1
PE muhtemel	≥5	≥2

Hastalık Olasılığının Değerlendirilmesi

Tanı koyarken klinik bulgular değerlendirilerek hastalık olma olasılığı standartları olmayan klinik yargılamayla değerlendirilmektedir. Dolayısıyla birçok klinik tahmin etme kuralları geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Bunlardan en sık kullanılanı *Wells* skorlamasıdır (Tablo 1)⁵¹. Tanıyı üç kategori üzerinden (düşük, orta ve yüksek olasılıklı PE) veya 2 kategori

üzerinden (PE muhtemel, PE muhtemel değil) değerlendirmektedir. Değişikliğe uğramış Geneve skorlamasında basit kullanışlı bir skorlamadır⁵².

D- dimer Testi

Akut tromboz sırasında koagülasyon ve fibrinoliz eş zamanlı olarak aktifleştiği için D-dimer seviyeleri plazmada yüksek bulunur. D-dimer seviyelerinin negatif tahmin gücü yüksektir ve normal D-dimer seviyeleri akut PE ve DVT tanı ihtimalini oldukça zayıflatır. Bununla beraber, kanser, inflamasyon, kanama, travma, cerrahi ve nekroz gibi durumlarda fibrin üretimi vardır. Dolayısıyla, D-dimer testinin pozitif tahmin etme gücü düşüktür ve D-dimer testi PE tanısını doğrulamak için kullanılmaz.

D-dimer testinin PE'deki özgüllüğü yaşın artmasıyla beraber düşer⁵³. Bu oran 80 yaş üzeri kişilerde %10 civarındadır. Elli yaş üzeri kişilerde standard 500 µg/L değeri yerine, yaşa uyarlanmış sınır değeri Yaş x 10 µg/L formülü ile hesaplandığında testin özgüllüğü artmakta ve duyarlılığı değişmemektedir⁵⁴.

Bilgisayarlı Tomografik Pulmoner Anjiyografi

Uzamsal ve zamansal çözünürlüğü ile arteriyel opasifikasyon kalitesi yüksek olan çok detektörlü bilgisayarlı tomografinin (ÇDBT) kullanıma girmesinden beri, BT anjiyografi rutin klinik uygulamada, şüpheli PE'de pulmoner damarlanmanın görüntülenmesi için seçilecek yöntem haline gelmiştir. Pulmoner arterlerin en azından segmental düzeye kadar yeterli görüntülenmesine olanak tanır⁵⁵. İlk çalışmalarda⁵⁶ PE için duyarlılık ve özgüllüğün %90'ın üzerinde olduğu bildirilmişse de, yeni ve büyük bir çalışma olan PLOPED II serisinde ÇDBT'de (başlıca dört detektörlü) duyarlılığın %83, özgüllüğün %96 olduğu saptanmıştır⁵⁷. Wells puanı ile değerlendirilen klinik PE olasılığının orta ya da düşük olduğu hastalarda, negatif BT'nin PE için negatif prediktif değerinin (NPD) yüksek (sırasıyla %96 ve %89), buna karşılık test öncesi olasılığının yüksek olduğu hastalarda ise yalnızca %60 olduğu bildirilmiştir⁵⁷. Tersine, pozitif BT'nin pozitif prediktif değeri (PPD), klinik olasılığın orta ya da yüksek olduğu hastalarda yüksek (%92-96), ancak test öncesi PE olasılığının düşük olduğu hastalarda çok daha düşük (%58) bulunmuştur⁵⁷. Bu nedenle, klinik karar ile ÇDBT sonucu arasındaki uyumsuzluk saptandığında klinisyenler daha dikkatli olmalıdır.

Dört yeni çalışmada, PE tanısının dışlanmasında tek başına BT lehine kanıtlar elde edilmiştir. Klinik olarak PE şüphesiyle acil servise ardışık olarak başvuran 756 hastayı içeren prospektif bir

çalışmada, yüksek ya da yüksek olmayan klinik olasılığın söz konusu olduğu ve ELISA D-dimer testinin pozitif sonuç verdiği bütün hastalara hem alt bacak ultrasonografisi hem de ÇDBT incelemesi yapılmıştır⁵⁸. Negatif ÇDBT sonucuna rağmen, ultrasonografide proksimal DVT saptanan hastaların oranı yalnızca 3/324 bulunmuştur (%0.9, %95 GA, %0.3-2.7). Bir diğer çalışmada, Wells puanı ile ikiye ayrılan ve PE muhtemel sınıfında yer alan hastaların hepsinin ve D-dimer testi pozitif sonuçlananların toraks ÇDBT'si çekilmiştir⁵⁹. Negatif BT sonucu nedeniyle tedavisiz bırakılan 1505 hastadaki 3 aylık tromboemboli riski düşük bulunmuştur (%1.1; %95 GA, %0.6-1.9). Randomize kontrollü iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. V/Q sintigrafisi ile BT'yi (çoğunlukla ÇDBT) karşılaştıran bir Kanada çalışmasında, BT'si negatif olan 531 hastadan yalnızca yedisinde DVT saptanmıştır ve bir hastada izlem sırasında tromboembolik olay gelişmiştir⁶⁰. Bu da demektir ki, yalnızca BT kullanılmış olsaydı, 3 aylık tromboemboli riski %1.5 olacaktı (%95 GA, %0.8-2.9). Bir Avrupa çalışmasında, D-dimer testi ve ÇDBT'ye dayalı, birinde alt bacak kompresyon ultrasonografisi (KUS) yapılan, diğerindeyse yapılmayan iki tanı stratejisi karşılaştırılmıştır⁶¹. D-dimer testi-BT kolunda, negatif D-dimer testi ya da ÇDBT sonucuna dayanarak tedavisiz bırakılan 627 hastada 3 aylık tromboemboli riski %0.3 bulunmuştur.

Bu veriler, birlikte değerlendirildiğinde, negatif ÇDBT sonucunun, klinik açıdan yüksek olmayan PE şüphesi taşıyan hastalarda PE'nin dışlanması için yeterli bir ölçüt olduğunu düşündürmektedir⁶⁶. Klinik olasılığın yüksek ve BT'nin negatif olduğu hastalarda KUS ve/veya V/Q sintigrafisi ya da pulmoner anjiyografi ile daha ileri bir incelemenin gerekip gerekmediği konusu tartışılmalıdır. Ayrıca segmental ya da daha proksimal düzeyde PE gösteren bir ÇDBT, klinik olasılığın düşük olmadığı hasta grubunda PE için yeterli kanıttır. ÇDBT'nin PPD'si, klinik açıdan PE olasılığı düşük hastalarda daha düşük olduğu için (PIOPEDII çalışmasında %58), en azından bazı hastalarda daha ileri tetkik yapılması düşünülmelidir. ÇDBT'nin özgüllüğü ve PPD'si yalnızca klinik olasılıkla değil, aynı zamanda en proksimal pıhtı düzeyine de bağlı olduğu için, klinik olasılığın düşük olduğu, segmental pıhtısı olan hastalarda ileri tetkik yapılması üzerinde tartışılmalıdır; ÇDBT'de lobar ya da ana pulmoner arterde trombüs görülmesi durumunda ise tedavi uygulanması gerekir.

Bir diğer tartışılmalı alan da, izole segmental PE'nin, yani ÇDBT'de tek bir subsegmental pıhtı bulunmasının klinik önemi ki bu durum, PE şüphesi olup ÇDBT yapılan hastaların %9.4'inde söz konusudur⁶². Böyle bir bulgunun PPD'si düşüktür ve. Bu durumda, hastada tedavi uygulanmasını gerektirecek DVT bulunmadığından emin olmak açısından, karar vermeye

yardımcı KUS'un bir rolü olabilir. DVT olmayan, izole subsegmental PE olan bir hastada tedavi klinik olasılık ve kanama riski göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir.

Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi

Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, PE şüphesi taşıyan hastalarda sağlam ve yeri iyi belirlenmiş bir tanı testidir. Testin son derece güvenli olduğu kanıtlanmıştır ve sadece birkaç alerjik reaksiyon bildirilmiştir. Testin temel prensibi, akciğer kılcal damarlarının küçük bir bölümünü bloke ederek, akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesini sağlayan teknesyum (Tc)-99m işaretli albumin makroagregatlarının intravenöz enjeksiyonuna dayanır. Pulmoner arter dallarında tıkanma olan yerlerdeki periferik kılcaldamar yatağına bu parçacıklar ulaşamayacağı için, sonuçta elde edilen görüntülerde bu alanlar "soğuk" olarak görülecektir. Perfüzyon sintigrafisi, ksenon (Xe)-133 gazı, Tc-99m işaretli aerosoller ya da Tc-99m işaretli karbon mikroparçacıkları (Technegas) gibi birçok izleyicinin (tracer) kullanılabilceği ventilasyon çalışmaları ile birlikte uygulanır. Ek olarak ventilasyon sintigrafisi yapılmasının nedeni, reaktif vazokonstriksiyona bağlı hipoperfüzyonun emboli dışı nedeni olarak hipoventilasyonun (perfüzyon-ventilasyon uyumluluğu) belirlenmesi yoluyla özgüllüğü artırmaktır. Tersine, PE'de ventilasyonun, perfüzyonu azalmış segmentlerde normal olması beklenir (perfüzyon-ventilasyon uyumsuzluğu). Uluslararası Radyolojik Korunma Komisyonu'na (International Commission on Radiological Protection: ICRP) göre 1.1 mSv olup, spiral BT'dekinden (2-6 mSv) anlamlı ölçüde daha düşüktür⁶³. Karşılaştırma açısından, bir akciğer filminde alınan doz yaklaşık 0.05 mSv'tir.

Akciğer sintigrafisi sonuçları, genellikle PIOPED çalışmasının ölçütlerine göre dört kategoride sınıflanır; normal ya da normale yakın, düşük, orta (tanı koydurucu olmayan) ve yüksek PE olasılığı⁶⁴. Sınıflama ölçütleri tartışma konusu olmuş ve yeniden gözden geçirilmiştir. Klinisyenlerle iletişimi kolaylaştırmak adına normal (PE dışlanmış), yüksek olasılıklı (PE için birçok hastada tanısız) ve tanısız olmayan şekilde bir sınıflama tercih edilebilir. Yakın zamanlı PIOPED II çalışmasının analizi, yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin PE tanısı konmasındaki ve normal perfüzyon sintigrafisinin bu tanıyı dışlamadaki performansını doğrulamıştır⁶⁵. Bazı merkezler yalnızca perfüzyon fazını gerçekleştirir ve ventilasyon çalışması yerine akciğer filmi kullanır. Bu, perfüzyon sintigrafisinin normal olduğu durumlarda tercih edilen bir strateji değildir; ancak akciğer filmi normal olan hastalarda kabul edilebilir ve bu durumda herhangi bir perfüzyon defekti, uyumsuzluk olarak düşünülmelidir. Tanı koydurucu

olmayan, orta olasılıklı sintigrafilerin sıklığının yüksek olması, daha ileri tanı testlerine duyulan gereksinime işaret ettiği için eleştirisi konusu olmuştur. Bu sorunun en azından kısmen üstesinden

gelebilmek için, klinik olasılığın da kombine edilmesini ve tomografi modunda veri alınmasını içeren çoğul stratejiler önerilmiştir⁶⁶. Daha yakın zamanlı çalışmalar, tomografi modunda tek foton emisyonu bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ile veri alınmasının, tanı doğruluğunu arttırdığını ve tanı koydurucu olmayan sintigrafilerin sıklığını azalttığını güçlü bir biçimde düşündürmektedir⁶⁷.

Özetle, normal perfüzyon sintigrafisi PE'nin dışlanmasında son derece güvenlidir. Geçerliliği daha az sınılanmış olmakla birlikte, klinik açıdan PE olasılığının düşük olduğu bir hastada tanı koydurmaya V/Q sintigrafisinin kombinasyonu, PE'nin dışlanmasında kabul edilebilir bir ölçüttür. Yüksek olasılıklı ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, yüksek düzeyde bir olasılıkla PE tanısını ortaya koyar; ancak klinik açıdan olasılığın düşük olduğu seçilmiş hastalarda, yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi PPD'sinin düşük olması nedeniyle, böyle hastalarda başka testler yapılması da düşünülebilir. V/Q sintigrafisi ile klinik olasılığın diğer bütün kombinasyonlarında, başka testlerin de yapılması gerekir.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi PE'nin yol açabileceği sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunu saptayabilir. Sağ ventrikülün farklı geometrisi nedeniyle sağ ventrikül boyut ve fonksiyonunu gösteren hızlı ve güvenli bir ekokardiyografik parametre yoktur. Negatif tahmin değeri %40-50 arasında değiştiği için negatif bir ekokardiyografik bulgu pulmoner emboliyi dışlamaz⁶⁸. Öte yandan, akut PE dışındaki kalp ve solunum hastalıklarında da sağ ventrikül yüklenme ve fonksiyon bozukluğu izlenebilir.

PE'de sağ ventrikül genişlemesi hastaların %25'inde izlenir. Önceden kardiyorespiratuvar hastalığı olanlarda bile, bozulmuş sağ ventrikül ejeksiyon patterni (60-60 işareti) ve sağ ventrikülün serbest duvarının sağ ventrikül apeksine kıyasla daha fazla kontraktilesinin bozulmasının (McConnell işareti) yüksek pozitif tanısal değeri vardır⁶⁹. Buna karşılık, McConnell bulgusunu taklit edebilecek RV infarktüsüne bağlı RV serbest duvar hipo/akinezisi olan hastalarda, yalancı akut PE tanısını önlemek için, eşzamanlı olarak basınç aşırı

Buna bağılı olarak, ekokardiyografik incelemenin, PE şüphesi olan, hemodinamik açıdan stabil, normotansif hastalarda elektif tanı stratejisinin bir unsuru olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir⁷⁰. Şok ya da hipotansiyonla başvuran, yüksek riskli PE şüphesi taşıyan hastalarda, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulgularının bulunmaması, pratik anlamda, hemodinamik dengesizlik nedeni olarak PE'nin dışlanmasını sağlar. Ayrıca ekokardiyografi, kalp tamponatı, akut valvüler işlev bozukluğu, akut miyokart infarktüsü ya da hipovolemiyi saptayarak şok nedeninin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Tersine, hemodinamik açıdan dengesiz, PE şüphesi olan bir hastada sağ ventrikül basıncı aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğunun bulguları PE tanısına yaklaştırır ve hastanın kritik durumu nedeniyle, BT anjografi hemen hazır değil ve yatak başı tanı araçları ile yetinilecekse, PE'ye yönelik agresif tedavi sadece ekokardiyografi bulguları ile verilebilir⁷¹.

Kompresyon Venöz Ultrasonografi

Hastaların çoğunluğunda, PE alt bacakta DVT'den kaynaklanır. Venografi kullanılan klasik bir çalışmada, kanıtlanmış PE'si olan hastaların %70'inde DVT bulunmuştur⁷². Günümüzde, alt bacak kompresyon ultrasonografisi (KUS), DVT tanısında venografinin yerini büyük ölçüde almıştır. Proksimal DVT'de KUS'un duyarlılığı %90'ın üzerinde, özgüllüğü %95 civarındadır⁷³. KUS, PE'li hastaların %30-50'sinde DVT olduğunu gösterir 89,90 ve PE şüphesi taşıyan hastalarda proksimal DVT'nin saptanması, daha fazla teste ihtiyaç duyulmaksızın antikoagülan tedaviye başlanmasını gerektirir⁷⁴. PE'den şüphelenilmesi halinde, KUS dört noktali inceleme (kasık ve popliteal çukur) ile sınırlı tutulabilir. DVT için geçerliliği sınanmış tek tanı ölçütü, pıhtının varlığına işaret eden vende tam olmayan kompresyondur; buna karşılık, akımla ilgili ölçütler güvenilir değildir. PE şüphesi taşıyanlarda, KUS'un tanılma verimi, distal venleri de içeren tam bir ultrasonografi yapılarak artırılabilir. Yakın zamanlı bir çalışmada, DVT saptanabilen PE'li hastaların oranı, proksimal KUS yapıldığında %22 iken, tam KUS uygulandığında %43'e yükselmiştir; ancak özgüllük de buna göre %96'dan %84'e düşmüştür⁷⁵. Pozitif proksimal KUS sonucunun yüksek özgüllüğü, 524 hastaya hem ÇDBT hem de KUS yapılan büyük, prospektif bir sonlanım çalışmasından elde edilen veriler tarafından doğrulanmıştır.

ÇDBT'de PE varlığı açısından KUS'un duyarlılığı %39 bulunmuştur; özgüllüğü ise %99'dur⁷⁴. PE şüphesi taşıyanlarda pozitif proksimal KUS olasılığı, asemptomatik hastalara göre bacakla ilgili belirti ve bulguları olan hastalarda daha yüksektir⁷³⁻⁷⁴. PE'li hastalarda KUS ile proksimal

DVT'ye yönelik araştırma, hastaların yaklaşık %20'sinde pozitif sonuç verir. KUS, tek detektörlü BT kullanıldığında, yalancı negatiflik oranını azaltmak için destekleyici bir işlem olarak uygulanabilir ya da kontrast madde veya radyasyon açısından kontrendikasyon taşıyan hastalarda BT'den kaçınmak için yapılabilir. BT venografi ile BT anjiyografinin birlikte kullanılması, maruz kalınan radyasyon miktarını anlamlı ölçüde artırır ve ÇDBT kullanıldığında, yararlı değildir.

Tanısal Strateji

PE şüphesi ile tanısal çalışması yapılan hastalarda kanıtlanmış PE bulma prevalansı düşüktür (%10-35)⁷⁶. Bunun nedeni hastalıktan şüphe duyulmasının az olmasıdır. Dolayısıyla, tanısal algoritmalara ihtiyaç vardır. Birçok testin değişik şekillerde kombinasyonu ile üretilmiş tanı algoritmaları öne sürülmüştür. Kanıta dayalı tanısal stratejilere uymamak ani ölüm ve VTE görülmesinde artışa neden olmaktadır.

Şok veya Hipotansiyonla Birlikte Pulmoner Emboli Şüphesi

Bu durumda klinik şüphe yüksektir ve ayırıcı tanıda akut kapak yetersizliği, tamponad, akut koroner sendrom ve aort diseksiyonu yer alır. Bu durumda en iyi başlangıç testi ekokardiyografidir. Eğer sorun PE ise sağ ventrikül disfonksiyonunu ve akut pulmoner hipertansiyonu gösterecektir. Hasta oldukça kötü durumda ve stabilize edilemiyorsa, diğer testlere gerek duymadan ekokardiyografi ile reperfüzyon tedavisi başlanabilir. Bu durumda TEE veya KUS ile tanı desteklenebilir. Hasta stabil ise veya stabilize edilebiliyorsa BT anjiyografi ile tanı doğrulanmalıdır. Stabil olmayan bir hasta akut koroner sendrom tanısı ile kateter laboratuvarına alınmışsa ve akut koroner sendrom dışlanmışsa pulmoner anjiyografi yapılabilir.

Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Etmediği Pulmoner Emboli Şüphesi

Acil serviste bu şüphe ile değerlendirilen bir hasta da klinik yargı veya Wells skoru gibi bir değerlendirme yapıldıktan sonra eğer PE muhtemel dışı veya PE olasılığı düşük orta ise bu durumda D-dimer testi ile hasta değerlendirilir. D-dimer yüksek ise BT anjiyografiye hasta yönlendirilir. D-dimer negatif ise tanı dışlanır. Klinik yargı veya Wells skoru gibi bir değerlendirme yapıldıktan sonra eğer PE muhtemel veya PE olasılığı yüksek ise bu durumda D-dimer kullanılmaz hasta tanının doğrulanması için BT anjiyografiye yönlendirilir.

Bazı özel durumlarda KUS kullanılabilir. Böbrek yetmezliği, hamilelik gibi durumlarda BT'ye

rölatif kontraendikasyon vardır. BT den önce KUS kullanılabilir. Ayrıca bu durumlarda V/Q sintigrafisi varsa BT yerine kullanılabilir. Özellikle genç bayanlarda BT meme kanseri riskini arttırdığı için V/Q sintigrafisi tercih edilebilir⁷⁷. KUS da proksimal DVT PE şüphesi durumunda PE tanısını koydurur fakat eğer KUS da distal DVT varsa PE tanısının doğrulamak için ek testlere gerek vardır.

Prognoz

Klinik Parametreler

Akut PE' de prognozun temel belirleyicisi akut sağ ventrikül disfonksiyonudur. Dolayısıyla sağ ventrikül yetersizliğinin bulguları olan sürekli hipotansiyon, ve kardiyojenik şok erken dönem ölüm riskinin yüksek olduğunu gösterir. Ek olarak senkop ve taşikardi ve bazı klinik parametreler kötü kısa dönem prognoz belirleyicileridir. Akut PE'de prognozu saptamak için birçok klinik parametreyi gözönüne alan skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan PESI (pulmonary embolism severity index) bugüne kadar geçerliliği en çok test edilmiş skorlama sistemidir (Tablo 2)⁷⁸⁻⁷⁹. PESI eski Geneva skorlama sisteminden daha iyi performans göstermektedir⁸⁰.

Sağ Ventrikülün Görüntülenmesi

PE hastalarının \geq %25 'de ekokardiyografi ile gösterilmiş sağ ventrikül disfonksiyonu bulunur⁸¹. Sağ ventrikülün genişlemesi, sağ ventrikül-sol ventrikül çap oranının artması, sağ ventrikül serbest duvar kasılma bozukluğu ve TAPSE azalması risk katmanlaştırılmasında kullanılan parametrelerdir. Meta-analizler ekokardiyografi ile gösterilen sağ ventrikül disfonksiyonun hemodinamik bozukluğu olmayan hastalarda artmış kısa-dönem mortalite ile ilişkili bulunmuştur, fakat genel pozitif tahmin etme gücü düşüktür⁸².

Sağ Ventrikül Disfonksiyonun Laboratuvar Bulguları

Sağ ventrikül basınç yüklenmesi myokardiyal gerilmeye ve dolayısıyla beyin natriüretik peptidin (BNP) ya da N-terminal proBNP (NT-proBNP)' nin salınmasına yol açar. Normotansif hastalarda bu peptidlerin artmasının erken ölüm pozitif tahmin etme gücü düşüktür⁸³. NT-proBNP seviyesinin 600 pg/ml den yüksek olması artmış riskin göstergesidir⁸⁴. Diğer yandan BNP ya da NT-proBNP seviyesinin düşük olması yüksek negatif tahmin etme gücü nedeni ile hastaların kısa dönem prognozlarının iyi olduğunu göstermektedir⁸⁵.

Miyokardiyal Hasarın Laboratuvar Bulguları

PE'den ölen hastaların otopsilerinde koroner darlık olmadan trasmural sağ ventrikül enfarktüsü tespit edilmiştir⁸⁶. Çalışmalarda, PE'de yükselmiş kardiyak troponin düzeyleri %50 hastada saptanmıştır⁸⁷. Artmış plazma troponin düzeylerinin, PE'li hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu defalarca bildirilmiştir⁸⁷. Artmış troponin değerlerinin pozitif tahmin etme gücü %12-44 arasında değişmektedir, fakat negatif tahmin etme gücü nerdeyse %98 civarındadır⁸⁷. Kalp-tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin (H-FABP) akut PE de prognostik değeri gösterilmiştir⁸⁸. H-FABP seviyesinin $\geq 6\text{ng/mL}$ olmasının pozitif tahmin etme gücü %28 negatif tahmin etme gücü %99'dur⁸⁹.

Kombine Prognoz Değerlendirme Stratejisi

PE olan hastada şok veya hipotansiyon varsa yüksek risk grubuna hasta dahil edilir. Eğer değil ise hasta PESI skorlaması ile değerlendirilir. PESI sınıf I-II olanlar düşük risklidir. PESI sınıf III ve IV olanlar orta risklidir. Orta riskli olanlarda ekokardiyografi ve laboratuvar testleri yapılır. Eğer her iki testte pozitif ise hasta orta-yüksek risk grubuna girer. Bir tanesi pozitif veya her ikisi de negatif ise hasta orta-düşük risk grubuna sokulur.

Sonuç

PE çoğu zaman tanısı gözden kaçan tanı olduğunda ise erken tedavi ile prognozu düzeltilebilen acil bir durumdur. Tanı sadece klinik yargılama ile değil doğruluğu ispatlanmış bir algoritmayla konulmalıdır. Tanı konduktan sonra hastalarda prognoz tayini yapılmalıdır. Bu tayin hastalara uygulanacak tedavi seçeneğini belirleyecektir.

Kaynaklar

1. Güven Platformu. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu. 2010
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:14-8.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-64.
4. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014;123:1794-1801.
5. Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:19-116.

6. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125:2092-9.
7. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*. 2009;113:3911-7.
8. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458-64.
9. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715-22.
10. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122:1712-23.
11. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2010;103:306-11.
12. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Can˜as I, Riera A, Valde´s M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2009;101:478-82.
13. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008;6:632-7.
14. Henriksson P, Westerlund E, Walle´n H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ*. 2013;346:e8632.
15. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012;10:2277-86.
16. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol*. 2011;40:819-27.
17. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006;367:1075-9.
18. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-7.
19. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation*. 2010;121:2146-50.
20. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1297-303.

21. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR Jr., Rosamond WD et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost*. 2009;7:746-51.
22. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008;117:93-102.
23. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet*. 1969;2:230-2.
24. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002;122:1440-56.
25. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:122-30.
26. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121:877-905.
27. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:496-501.
28. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2006;166:169-75.
29. Laporte S, Mismetti P, De ´cousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-16.
30. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-9.
31. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine*. (Baltimore). 2006;85:253-62.
32. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006;130:172-5.
33. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994;271:223-5.
34. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010;376:2032-9.
35. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:298-310.
36. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol*. 2012;87:63-67.

37. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2000;48:23-33.
38. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:870-4.
39. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:750-7.
40. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart.* 2011;97:473-8.
41. Sergysels R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. *Pulmonary Embolism.* New York: Marcel Dekker, 1994;89-96.
42. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet.* 1992;340:561-4.
43. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J.* 2014;35:3033-69.
44. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the RealWorld Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:700-6.
45. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129:997-1005
46. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA.* 1977;238:2509-11.
47. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest.* 1997;112: 974-9.
48. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H et al. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2105-8.
49. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest.* 2000;118:33-8.

50. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005;25:843-8.
51. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000; 83:416-20.
52. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144:165-71.
53. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med*. 2000;109:357-61.
54. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f2492.
55. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology*. 2001;219:629-36.
56. Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, Tarver RD, Williams MD, Shah H et al. Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology*. 2004;233:806-15.
57. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354:2317-27.
58. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdiere AL et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005;352:1760-8.
59. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295:172-9.
60. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2743-53.
61. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;371:1343-52.

62. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1716-22.
63. Roach PJ, SchembriGP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECTand SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2013;54:1588-96.
64. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolismdiagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263:2753-9.
65. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology.* 2008;246:941-6.
66. Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE, Gordji C, Nowak B, Buell U. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J Nucl Med.* 2006;47:968-73.
67. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun.* 2002;23:1107-13.
68. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000;101:2817-22.
69. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002;90:507-11.
70. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ.* 2005;331:259.
71. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2003;24:366-76.
72. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med.* 1983;98:891-9.
73. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129:1044-9.
74. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006;95:963-6.

75. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2004;91:187-95.
76. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med.* 2004;44:490-502.
77. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357:2277-84.
78. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1509-14.
79. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008;100:943-8.
80. 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;84:548-52.
81. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest.* 2004;125:1539-45.
82. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15:R103.
83. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;108:2191-4.
84. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014;43:1669-77.
85. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost.* 2009;7:391-8.
86. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 1988;9:534-40.
87. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007;116:427-33.
88. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D et al. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J.* 2010;160:294-300.

89. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer K, Cuny M, Berner M et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2150-7.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Abdullah Tekin
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Turkey
e-mail: tekincardio@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received: 03.03.2016**Kabul tarihi/ Accepted:** 20.04.2016