

Pulmoner Emboli Şüpheli Hastalarda CRP, D-Dimer, D-Dimer/CRP'nin Klinik Olasılıkla İlişkisi ve Tanısal Değeri

Relationship Between CRP, D-Dimer, D-Dimer/CRP with Clinical Probability and Diagnostic Value in Patients with Suspected Pulmonary Thromboembolism

Yunus GÜNKAN , Cenk BABAYİĞİT , Nursel DİKMEN 

Cite as: Günkân Y, Babayığıt C, Dikmen N. Pulmoner emboli şüpheli Hastalarda CRP, D-dimer, D-dimer/CRP'nin klinik olasılıkla ilişkisi ve tanısal değeri. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2021;35(2):91-7.

Öz

Amaç: Pulmoner tromboemboli ön tanısı ile BT pulmoner anjiyografi ve/veya akciğer sintigrafisi çekilen hastaların D-dimer, C-Reaktif Protein (CRP), D-dimer/CRP parametreleri incelenerek pulmoner tromboemboli için tanısal değerlerinin araştırılması planlandı. Böylece gereksiz BT Pulmoner Anjiyografi çekilmesinin azaltılabileceği düşünüldü.

Yöntem: Çalışmamızda, göğüs hastalıkları polikliniği ve acil servise başvuran ve pulmoner tromboemboli ön tanısı ile BT Pulmoner Anjiyografi ve/veya akciğer sintigrafisi çekilen, eşzamanlı olarak D-dimer ve CRP tetkikleri çalışılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Wells skoru ile D-dimer, D-dimer/CRP ve CRP kombinasyonunun pulmoner tromboemboli ön tanısında etkinliği ve güvenilirliği değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dâhil edilen pulmoner emboli şüpheli 79 hastanın 46'sına ileri testlerle pulmoner tromboembolizm tanısı konulmuştu. PTE tanısı koymada Wells skoru, D-dimer ve CRP'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %41.3-100, %91.3-27.3 ve %84.7-42.4 bulunurken, D-dimer/CRP oranı cut off değeri 119,5 idi. Wells klinik skorlarına göre PTE olası olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek D-dimer düzeyi saptadık. Ancak, D-dimer/CRP oranı ve CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamsızdı.

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

Anahtar kelimeler: pulmoner emboli, D-dimer, CRP

ABSTRACT

Objective: It was planned to investigate the diagnostic values for pulmonary thromboembolism (PTE) by examining D-dimer, C-Reactive Protein (CRP), D-dimer/CRP ratio of patients who underwent computed tomography pulmonary angiography (CTPA) and/or lung scintigraphy with pre-diagnosis of pulmonary embolism. So it was thought that unnecessary computed tomography pulmonary Angiography could be reduced.

Method: In our study, patients who were admitted to the chest diseases outpatient clinic and emergency department, who underwent CT pulmonary Angiography and/or lung scintigraphy with a pre-diagnosis of pulmonary embolism, and who were simultaneously studied for D-dimer and CRP examinations were retrospectively evaluated. The efficiency and reliability of the Wells score and the combination of D-dimer, CRP and D-dimer/CRP ratio in the prediagnosis of pulmonary embolism were evaluated.

Results: 46 of 79 patients with suspected pulmonary embolism included in our study were diagnosed with pulmonary thromboembolism with advanced tests. While the sensitivity and specificity of Wells score, D-dimer and CRP in diagnosing PTE were 41.3-100%, 91.3-27.3% and 84.7-42.4%, respectively, the cut off value of D-dimer/CRP ratio was 119.5. We found statistically significant higher D-dimer levels in patients with probable PTE according to Wells clinical scores. However, D-dimer/CRP ratio and CRP levels were statistically insignificant.

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

Keywords: pulmonary embolism, D-dimer, CRP

Received/Geliş: 01.02.2021

Accepted/Kabul: 05.07.2021

Published Online/Online Yayın: 06.08.2021

Corresponding author/Sorumlu yazar:

N. Dikmen

ORCID: 0000-0002-5923-400X

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Hatay - Türkiye

✉ nurselkayadikmen@gmail.com

Y. Günkân

ORCID: 0000-0002-5346-8171

C. Babayığıt

ORCID: 0000-0001-9760-6081

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Hatay, Türkiye

GİRİŞ

Pulmoner emboli (PE), genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir. PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, yineleyebilen, bazen tanısı güç olan ve önlenemez bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve gecikebilir. Pulmoner emboli hastalarının 2/3'ünde doğru tanı konulmadığı, bu hastalarda mortalite oranının %30'a kadar ulaşabildiği, zamanında tanı konulup, tedavi yapılan olgularda ise mortalitenin %3'e kadar düştüğü bildirilmiştir ⁽¹⁾. PE tanısında göğüs grafisi, elektrokardiyogram (EKG), arter kan gazları, D-dimer, akciğer sintigrafisi, spiral bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA), alt ekstremite venöz ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pulmoner anjiyografi tetkikleri kullanılmaktadır. BTPA, pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmental düzeye kadar doğrudan gösterebilir.

C-reaktif protein (CRP) karaciğerde sentezlenen, infeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda artan, yarı ömrü 4-6 saat olan bir akut-faz reaktanıdır. Tümör nekroz faktörü, interlökin 6 ve interlökin 1 sitokinlerinin uyarılmasına bağlı olarak üretilir. Fiziksel aktivite, sigara içimi, alkol alımı, diabetes mellitus, oral hormon tedavisi, üremi, depresyon, yaşlılık ve hipertansiyon gibi durumlarda yükselbilmektedir. Pulmoner emboli hastalarında akut dönemde CRP'nin arttığını gösteren çalışmaların olması, pulmoner embolinin etkin bir habercisi olduğunu gösterebilmektedir ⁽²⁾.

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür ^(3,4). D-dimer düzeyleri, pıhtılaşma ve fibrinolizin aynı anda aktivasyonu

nedeniyle akut tromboz varlığında plazmada yükselir. D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir ve normal bir D-dimer seviyesi akut PTE veya DVT olasılığının düşük olduğunu gösterir. Öte yandan, yüksek D-dimer seviyelerinin pozitif prediktif değeri düşüktür ve D-dimer testi PTE'nin doğrulanması için yararlı değildir. D-dimer yüksekliği; kanser hastalarında ^(5,6) hastanede yatan hastalarda ⁽⁷⁾ şiddetli infeksiyon veya enflamatuvar hastalıklarda ve hamilelik ⁽⁸⁾ sırasında sık görülür.

Pulmoner embolide, özellikle klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, negatif sonuç pulmoner emboli tanısı dışlamak için kullanılır.

Günümüzde BTPA'nın sık kullanılmasına bağlı PTE aşırı tanısı önemli sorundur ve bunu azaltmaya yönelik ek klinik/laboratuvar testlere gereksinim vardır. Çalışmamızda bunu amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmamızda, hastanemiz göğüs hastalıkları polikliniği ve acil servisine 1 Ekim 2019-1 Eylül 2020 arasında başvuran 18-80 yaş arası, pulmoner tromboemboli ön tanısı ile ileri tetkik yapılan hastalar retrospektif olarak dâhil edilmiştir.

Hastaların mevcut epikrizlerinden, semptom ve bulguları, Wells klinik skorları, hemogram, biyokimya ve koagülasyon sonuçları kaydedilmiş olup, BTPA çekilmiş hastalarda bu tetkikin sonuçları, çekilmeyen hastalarda ise ventilasyon-perfüzyon sintigrafi sonuçları dikkate alınmıştır.

D-Dimer ve CRP ölçümleri

Hastalardan sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne ve sodyum sitrat içeren mavi kapaklı koagülasyon tüpüne kan örnekleri alındı. Numuneler 4.000 devirde 10 dk. süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serumda hsCRP düzeyleri nefelometrik yöntemle

Siemens BN II nefelometre cihazında (Siemens, Marburg, Germany), plazmada ise D-dimer düzeyleri STA Compact Max cihazında (Stago, France) immünotürbididmetric yöntemle çalışıldı.

D-dimer, CRP ve D-Dimer/CRP oranının PTE'yi ön görmedeki pozitif ve negatif prediktif değerlerini belirlemede kullandığımız eğik değerler sırasıyla 500 mg/dl, 5 mg/L ve 100 idi.

Wells Klinik Skorlama

Hastalarda klinik olasılık Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması ile skorlanmıştır (Tablo 1). Hastalar Wells klinik skorlamasının dikotomize yöntem kullanılarak klinik skor 4 ve üzerinde olan hastalar "PTE olası", <4 olanlar ise "PTE olası olmayan" hastalar olarak kabul edildi ⁽⁹⁾.

Tablo 1. Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması.

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3.0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0
Taşikardi (nabız >100/dk.)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce cerrahi veya PTE öyküsü	1,5
Hemoptizi	1.0
Kanser varlığı	1.0

DVT: Derin Ven Trombozu.

(Total skor: Trikotomize değerlendirmeye göre; <2.0 puan: Düşük klinik olasılık, 2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık, 6.0 puan: Yüksek klinik olasılık * veya dikotomize değerlendirmeye göre; ≤4 puan: Pulmoner emboli klinik olasılığı zayıf, >4 puan: Pulmoner emboli klinik olasılığı kuvvetli)

Tablo 2. Wells skoru ve laboratuvar testlerinin PTE varlığını gösterme oranı.

Testler	PTE Görülen (n=46)		PTE Görülmeyen (n=33)		P
	Median	min/max	Median	min/max	
D-dimer* (mg/dl)	3.060,5	242/1.0000	845	20/7.128	0.001
CRP* (mg/L)	18.25	3.11/186	5.74	3.11/88.1	0.001
D-dimer/CRP*	111	16/1.849	131	11/864	0.74
WELLS Skoru	5,5	4,5/8,5	1	0/3	0.001

* (Mann-Whitney U test, p<0.05)

İstatistiksel Analiz

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

Hastalardan elde edilen biyokimyasal testlerin değerlendirilmesinde, laboratuvar tarafından belirlenmiş eşik değerlerin pozitif veya negatif olması durumuna göre PTE varlığını ön görebilmesi 2'li çapraz tablolarda karşılaştırılmıştır. Bu parametrelerin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) hesaplanarak belirtilmiştir. Ayrıca D-dimer/CRP değerinin cutt off değerini belirlemek için ROC eğrisi çizilmiştir. P değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Etik kurul ve kurum izinleri

Çalışma için Üniversitemiz Girişimsel Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve araştırma 2020/12 protokol kodu ile etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 79 hasta dâhil edildi. Hastaların 47'si (%59,5) kadın, 32'si (%40,5) erkekti. Erkek hastaların yaş ortalaması 51.4 ± 16.2 , kadınların yaş ortalaması $58.2 \pm 14,5$ idi.

Çalışmaya dâhil edilen 79 hastanın 46'sında (%58.3) PTE saptandı. PTE saptananların 28'i (%60.8) kadın, 18'i (% 39.2) erkek hastalardı.

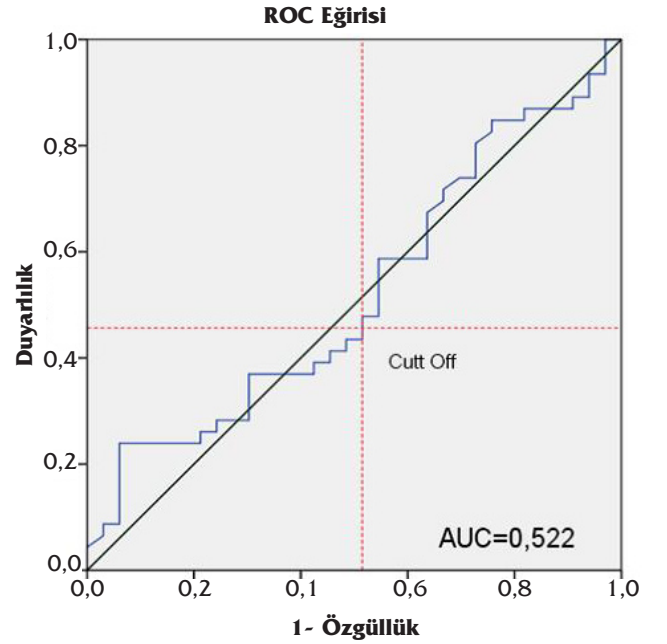
PTE olgularımızda, istatistiksel anlamlı D-dimer ve CRP yüksekliği ve Wells "olası" skoru saptadık. D-dimer/CRP oranını ise istatistiksel anlamsız bulduk (Tablo 2).

PTE tanısını öngörmeye, Wells skoru, D-dimer, CRP ve D-dimer/CRP sonuçlarının duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Wells skoru "olası" grupta 19 hasta vardı ve bu hastaların hepsinde PTE saptandı (özgüllük %100). Tüm PTE hastaları içinde Wells skoru "olası" olanların oranı (duyarlılık) %41.3 idi. D-dimer ve CRP testlerinin duyarlılığı yüksek saptandı (Tablo 3).

D-dimer/CRP oranı için Pozitif Likelihood (olabilirlik) Oranı 1.04 (%95 GA 0-1.55), Negatif Likelihood (olabilirlik) Oranı 0.96 (%95 GA 0.58-1.58) olarak bulundu.

Wells klinik skorlarına göre PTE olası olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek D-dimer düzeyi saptadık. Ancak, D-dimer/CRP oranı ve CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo 4).

Hastaların D-dimer/CRP değerlerinin ROC analizi test sonucu eğri altında kalan alan (AUC) 0.522 (%95 GA 0.392-0.651) ve PTE tanısını öngörmeye istatistiksel anlamsızdı (standart hata=0.66, p=0.743) (Şekil 1).



Şekil 1. D-Dimer/ Crp PTE tanısını öngörme durumunun ROC eğrisi ile gösterilmesi.

Tablo 3. Tanı testlerinin duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV'leri.

		Pulmoner Tromboemboli					
Test Sonuçları		PTE Görülmeyen	PTE Görülen	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
		n=33	n=46	(%95 GA)	(%95 GA)	(%95 GA)	(%95 GA)
WELLS Skoru	Olası	0	19	%41.3	%100	%100	%55
	Olası Değil	33	27	(%27-57)	(%90-100)	(%100)	(%49 -61)
D-dimer (mg/dl)	Normal (<500 mg/dl)	9	4	%91.3	%27.3	%63.6	%69.2
	Yüksek (>500 mg/dl)	24	42	(%80-97)	(%13-45)	(%58-69)	(%43-87)
CRP (mg/L)	Normal (<5 mg/L)	14	7	%84.7	%42.4	%67.2	%66.7
	Yüksek (≥5 mg/L)	19	39	(%71-94)	(%25-61)	(%60-74)	(%47-81)
D-dimer/ CRP	Normal (<100)	15	20	%56,5	%45	%59.1	%42.9
	Yüksek (>100)	18	26	(%41-71)	(%28-64)	(%49-68)	(%31-55)

GA: Güven Aralığı

Tablo 4. Wells sonuçlarının; CRP, D-dimer, D-dimer/CRP ile ilişkisi.

	Özellik	Wells sonucu		p
		PTE olası n (%)	PTE olası değil n (%)	
CRP (mg/L)	Normal (<5 mg/L)	2 (10,5)	19 (31,6)	0.69*
	Yüksek (≥5 mg/L)	17 (89,5)	41 (68,4)	
D-dimer (mg/dl)	Normal (<500 mg/dl)	0 (0)	13 (21,6)	0.031**
	Yüksek (≥500 mg/dl)	19 (100)	47 (78,4)	
D-dimer/CRP	Normal (<100)	8 (42,1)	27 (45)	0.825*
	Yüksek (>100)	11 (57,9)	33 (55)	
Toplam		19 (100)	60 (100)	

*Pearson Chi-Square Test, $p<0.05$, **Fishers Exact Test, $p<0.05$

TARTIŞMA

Pulmoner emboli çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkanması ile gelişir. Mortalite ve morbiditesi yüksek, yineleyebilen, bazen tanısı güç olan ve önlenilebilir bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve tanısı gecikebilir. Tanıda alt ekstremite venöz doppler ultrasonografi, kanda D-dimer testi, kontrastlı toraks tomografisi, ventilyasyon-perfüzyon sintigrafisi, pulmoner anjiyografi gibi testler kullanılır. Çalışmamızda, hastaların D-Dimer, CRP, D-Dimer/CRP parametrelerinin PTE için tanısal değerlerini araştırdık.

Aujesky ve ark. (2), %30'u PTE'li olan 259 hastalık serilerinde, PTE tanısını öngörmeye CRP ve D-dimer testlerinin duyarlılık ve NPV'lerini sırasıyla %84-84 ve %100-100 bulmuşlardır. Brown ve ark. (10), 52 çalışmayı içeren meta-analizde PTE ön tanısında D-dimer test duyarlılığını %94 hesaplamışlar ve düşük ve düşük-orta klinik olasılıklı kişilerde PTE'yi dışlamada güvenle kullanılabileceğini söylemişlerdir. Steeghs ve ark. (11), 363 hastalık serilerinde, CRP testinin duyarlılığını %95,7, NPV'sini %98,4 olarak bulmuşlar, klinik olasılık

değerlendirmesiyle birlikte düşük CRP değerinin PTE'yi dışlamada kullanılabileceğini yazmışlardır.

Berwick ve ark.'nın (12) yaptığı 179 hasta içeren bir çalışmada, PTE'yi öngörmeye D-dimer/CRP oranının D-dimer ölçümünden düşük değerde olduğunu göstermişlerdir.

Gupta ve ark. (13), Modifiye Cenevre klinik skorlaması ve D-dimer testinin birlikte kullanımının PTE tanısındaki değerini araştırdıkları 627 hastalık çalışmalarında; düşük/orta klinik skor ve düşük D-dimer test sonucu ile PTE'nin dışlanabileceğini göstermişlerdir.

Eng ve ark. (14), 219 hastalık (42'si PTE) serilerinde PTE tanısında D-dimer testinin duyarlılığını %100, özgüllüğünü %27,7 olarak bulmuşlar, klinik riski düşük hastalarda BTPA istemedenden önce D-dimer bakılmasını önermişlerdir.

Goldhaber ve ark. (15), tanısal pulmoner anjiyografi uygulanan 173 hastalık serilerinde, 500 ng/mL D-dimer eşliğinin duyarlılık, özgüllük ve PPV'sini sırasıyla %93,3, %25 ve %30,4 olarak bulmuşlardır. D-dimer değeri, akut PTE'nin tanısında duyarlı fakat özgül değildir sonucuna varmışlar.

Yousuf ve ark. (16), PTE tanılı 96 hastalık serilerinde, serum CRP, fibrinojen, D-dimer ve troponin

değerlerini incelenmişler ve akut PTE’de tümünün önemli oranda yükseldiğini göstermişler fakat BTPA yerine kullanılmayacaklarını vurgulamışlardır.

Hasta sayımız az olsa da sonuçlarımız literatürle benzerdir.

D-dimer konsantrasyonları yaşla birlikte artar ve bu da yaşlı hastalarda daha yüksek D-dimer sonuçlarına yol açar. Sonuç olarak, PTE’den şüphelenilen yaşlı hastalarda D-dimer testinin özgüllüğü düşüktür ve bu hastalar daha fazla ileri incelemeye tabi tutulmaktadır. Son zamanlarda artan yaşa göre ayarlanmış D-dimer cut off değerleri kullanılması önerilmektedir. Yaşa göre ayarlanmış sınır değeri, 50 yaşın üzerindeki hastalar için yaş (yıl)×10 µg/L olarak tanımlanmıştır. Hastalarımızda yaşa göre ayarlama yapılmamış olması çalışmamız açısından sınırlılık oluşturmaktadır ⁽¹⁷⁾.

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir. Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik yöntemleri, kalitatif ölçümler için mikrolateks ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır ^(18,19). Bu testler arasında klasik lateks aglütinasyon testi en az duyarlı, ELISA ve turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır ⁽²⁰⁾. Araştırmamızda, D-dimer analizi için duyarlı yöntemlerden biri olan immünotürbidimetrik yöntem kullanılmıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda, PTE olgularında Wells skoru, D-dimer ve CRP düzeyleri istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. D-dimer/CRP oranının PTE ile anlamlı düzeyde ilişkisi gösterilememiştir.

Olgu sayımızın düşük, literatürde PTE ile CRP ve D-dimer/CRP ilişkisini araştıran çalışmaların az olması nedeniyle, BTPA veya V/Q sintigrafisi çek-

meden PTE’yi dışlayabilmek için benzer çalışmaların çok merkezli ve geniş olgu serileriyle yapılmasını öneriyoruz.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Araştırmalar Etik Kurulu’na başvurulmuş ve araştırma 2020/12 protokol kodu ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışmamızda herhangi bir finansal destek yoktur.

Hasta Onamı: Tüm hastaların onamı alınmıştır.

Ethics Committee Approval: The study was applied to Hatay Mustafa Kemal University Interventional Research Ethics Committee and ethics committee approval was obtained with the protocol code of 2020/12 for the study.

Conflict of Interest: There is no conflict interest.

Funding: No financial support was received for the study.

Informed Consent: Consent of all patients was obtained.

KAYNAKLAR

1. Doherty S. Pulmonary embolism An update. Aust Fam Physician. 2017;46(11):816-20.
2. Aujesky D, Hayoz D, Yersin B, Perrier A, Barghouth G, Schnyder P, Bischof-Delaloye A, Cornuz J. Exclusion of pulmonary embolism using C-reactive protein and D-dimer. A prospective comparison. Thromb Haemost. 2003;90(6):1198-203. <https://doi.org/10.1160/TH03-03-0175>
3. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med. 2004;140(8):589-602. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00005>
4. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, et al; Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006;144(11):812-21. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-11-200606060-00007>
5. Song ZK, Wu H, Xu X, Cao H, Wei Q, Wang J, et al.

- Association between D-Dimer level and in-hospital death of pulmonary embolism patients. *Dose Response*. 2020;18(4):1559325820968430.
<https://doi.org/10.1177/1559325820968430>
6. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Büller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3(6):1239-42.
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01323.x>
 7. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, et al; Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(11):709-18.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00002>
 8. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol*. 2001;115(1):150-2.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03082.x>
 9. Yılmaz S, Topçu F, Şen HS, Abakay Ö, Yılmaz Z.. Pulmoner emboli tanısında Wells klinik skorlaması ve D-dimer seviyesi. *J Clin Exp Invest*. 2014;5(4):557-62.
<https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2014.04.0457>
 10. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Bermingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2002;40(2):133-44.
<https://doi.org/10.1067/mem.2002.124755>
 11. Steeghs N, Goekoop RJ, Niessen RW, Jonkers GJ, Dik H, Huisman MV. C-reactive protein and D-dimer with clinical probability score in the exclusion of pulmonary embolism. *Br J Haematol*. 2005;130(4):614-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05652.x>
 12. Berwick R, Navalkissoor S, Hurst JR P8 Use of D-dimer: CRP ratio compared to D-dimer alone to predict PE on VQ scanning. *Thorax*. 2011;66:A70.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201054c.8>
 13. Gupta RT, Kakarla RK, Kirshenbaum KJ, Tapson VF. D-dimers and efficacy of clinical risk estimation algorithms: sensitivity in evaluation of acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(2):425-30.
<https://doi.org/10.2214/AJR.08.2186>
 14. Eng CW, Wansaicheong G, Goh SK, Earnest A, Sum C. Exclusion of acute pulmonary embolism: computed tomography pulmonary angiogram or D-dimer? *Singapore Med J*. 2009;50(4):403-6.
 15. Goldhaber SZ, Simons GR, Elliott CG, Haire WD, Toltzis R, Blacklow SC, Doolittle MH, Weinberg DS. Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA*. 1993;270(23):2819-22.
<https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510230057035>
 16. Yousuf M Sr, Reza S, Zafar S, Noor S, Sarfraz L, Iqbal M, Laique T. Role of Serum Markers in Combination as a Diagnostic Tool for Acute Pulmonary Embolism: Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2020;12(9):e10584.
<https://doi.org/10.7759/cureus.10584>
 17. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, 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.
<https://doi.org/10.1136/bmj.f2492>
 18. Noyan T. Klinik tanı ve laboratuvar pratiğinde D-dimer testi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2012;10(1):35-40.
 19. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2002;162:747-56.
<https://doi.org/10.1001/archinte.162.7.747>
 20. Kont YS, Sever Ö, Sevgi E, Arslan BO, Fırat H, Ardiç S. Pulmoner embolide tanıya destek olabilecek non-invaziv parametrelerin incelenmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, 2015;3:119-25.