

T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN PULMONER EMBOLİ ŞÜPHELİ HASTALARDA
NON-İNVAZİV END-TİDAL KARBONDİOKSİT ÖLÇÜMÜNÜN TANISAL DEĞERİ**

Dr.Melih YÜKSEL
ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2012

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN PULMONER EMBOLİ ŞÜPHELİ HASTALARDA
NON-İNVAZİV END-TİDAL KARBONDİOKSİT ÖLÇÜMÜNÜN TANISAL DEĞERİ**

Dr.Melih YÜKSEL

ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı ve Anabilim Dalı Başkanı:Doç.Dr.Murat PEKDEMİR

Etik Kurul Onay No:KDADK,2010/37

2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bana öğreten, tez süresince yardımını esirgemeyen Ana Bilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanı, sevgili hocam Doç. Dr. Murat Pekdemir'e,

Hiçbir zaman yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Serkan Yılmaz'a ve Yrd. Doç. Dr. Elif Yaka'ya,

Tezin istatistiksel analiziyle ilgili yardım ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Ümit Tural'a,

Birlikte severek çalıştığım ana bilim dalımızda görevli tüm asistan arkadaşlarıma ve bütün acil servis çalışanlarına,

Her zaman yanımda olan aileme, biricik kızlarım Elif Nida ve Merve Esma'ya ve sevgili eşim Yeliz'e sonsuz sevgi ve teşekkürler....

Dr.Melih YÜKSEL

KISALTMALAR

VTE	Venöz tromboembolizm
PE	Pulmoner emboli
DVT	Derin ven trombozu
V/Q	Ventilasyon perfüzyon
ACEP	Amerikan acil hekimleri birliği
ETCO₂	End-Tidal Karbondioksit
KPR	Kardiyopulmoner resüsitasyon
AÖBF	Alveoller ölü boşluk fraksiyonu
PAB	Pulmoner arteriyel basıncı
AHA	Amerikan Kardiyoloji Derneği
DM	Diabetes mellitus
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
AKS	Akut koroner sendrom
EKG	Elektrokardiyografi
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
EKO	Ekokardiyografi
PEDK	Pulmoner emboli dışlama kriterleri
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
I.V	İntravenöz
S.C	Subkutan
INR	International normalized ratio
SK	Streptokinaz
UK	Ürokinaz
rt-PA	Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
UFH	Unfraksiyone heparin
SKB	Sistolik kan basıncı
DKB	Diastolik kan basıncı
CO₂	Karbondioksit
PA	Postero-anterior
PCO₂	Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PACO₂	Parsiyel.alveoller karbondioksit basıncı
PO₂	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PAO₂	Parsiyel.alveoller oksijen basıncı

TABLULAR

Tablo 1. VTE risk faktörleri	7
Tablo 2. Wells skorlaması	9
Tablo 3. Pulmoner Emboli dışlama kriterleri	13
Tablo 4. Trombolitik ajanlar	14
Tablo 5. Trombolitik tedavisinin mutlak ve rölatif kontrendikasyonları	14
Tablo 6. Demografik ve klinik bilgiler	21
Tablo 7. Klinik bulguları	22
Tablo 8. Laboratuar bulguları	22
Tablo 9. EKG bulguları	22
Tablo 10. Röntgen bulguları	23
Tablo 11. Pulmoner Emboli BT bulguları	23
Tablo 12. End-TidalCO ₂ , CO ₂ Gradienti ve , Bohr Eşitliği sonuçları	24
Tablo 13. Değişkenler göre logistic regresyon analizi	24

ŞEKİLLER

Şekil 1. PE çalışma hastalarının dağılımı	20
Şekil 2. ETCO ₂ ROC eğrisi	25
Şekil 3. Bohr eşitliği ROC eğrisi	26
Şekil 4. CO ₂ gradiyenti ROC eğrisi	27

RESİMLER

Resim 1A. Mainstream ölçüm yöntemiyle non-invaziv ETCO ₂ ölçümü	18
Resim 1B. Mainstream ölçüm yöntemiyle non-invaziv ETCO ₂ ölçümü	18

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

1-TEŞEKKÜR.....	ii
2-KISALTMALAR.....	iii
3-TABLolar.....	iv
4-ŞEKİLLER VE RESİMLER.....	v
5-GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
6-GENEL BİLGİLER.....	2
7-GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
8-BULGULAR.....	20
9-TARTIŞMA.....	29
10-SONUÇ.....	32
11-ÖZET.....	33
12-ABSTRACT.....	34
13-KAYNAKLAR.....	35

GİRİŞ

Pulmoner Emboli (PE), sık görülen, zor tanınan, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir sağlık sorunudur (1). Semptomlarının ve klinik bulgularının çeşitliliği nedeniyle PE tanısında zorluk ve gecikmeler yaşanmaktadır. Bu durum mortalite ve morbiditenin yüksek olmasının önemli nedenlerinden biridir. Postmortem yapılan çalışmalarda tüm ölümler içerisinde PE sıklığının yüksek olması bu durumun ciddiyetini göstermektedir (2). Ölüm oranları değişim göstermekle beraber her yıl ABD'de 100 bine yakın ölümün PE nedeniyle olduğu tahmin edilmektedir (3). Bu nedenle PE'de erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır (4). Tanıda altın standart kabul edilen pulmoner anjiyografinin invaziv ve pahalı bir yöntem olması, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisinin acil serviste kullanımının güçlüğü, uzun sürede sonuçlanması gibi nedenlerden dolayı özellikle son on yılda, PE tanısında BT anjiyografi gittikçe tercih edilen bir görüntüleme testi haline gelmiştir (5-7). PE'den kuşkulanan her hastada ileri inceleme yapılması mümkün olmadığı için, acil serviste PE tanısı için klinik olasılık algoritmaları, laboratuvar testleri ve radyolojik görüntülemelerin kombinasyonlarından yararlanılır (8-13).

End-Tidal Karbondioksit (ETCO₂) monitörizasyonu ekshale edilen karbondioksit (CO₂) miktarının ölçülmesi yöntemi olup bu yöntem klinik olarak ilk defa Smallhout ve Kalenda tarafından 1970'lerde kullanılmıştır (14). Günümüzde acil servislerde ETCO₂ ölçümünün kullanım alanları; endotrakeal entübasyonun doğrulanması, kardiyopulmoner resüsitasyonun (KPR) etkinliğinin izlenmesi, bilinci kapalı hastada ventilasyon takibi ve solunum hastalıklarının değerlendirilmesidir (15-18).

PE'de ventilasyon ve perfüzyon bozukluğu meydana gelmektedir. Bunun sonucunda genel olarak hastalarda hipoksi ve hipokarbi oluşmaktadır. ETCO₂ ile PCO₂ değerlerinin birbirleriyle korelasyonundan elde edilen alveoller ölü boşluk fraksiyonu (AÖBF) günümüzde PE tanısı için kullanılmaktadır (19-22).

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı PE şüpheli hastalarda, kolay ve yatak başı kullanılabilen bir tetkik olan non-invaziv ETCO₂ ölçümünün PE'de tanısal değerini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Pulmoner emboli yaygın ve hayatı tehdit eden bir hastalık olup genel popülasyonda yılda %0.2'lik insidansa sahiptir (23). Görülme sıklığı ile ilgili olarak bir çok veri bulunmaktadır. Bir çalışmada ABD'de, her yıl 780,000 klinik olarak belirgin vaka görüldüğünü ifade etmektedir (24). Yine bir çalışmada PE'nin, her yıl 100.000 de 69 oranında görüldüğü ve yaklaşık ortalama 630,000 vakada semptomatik olarak seyrettiği bildirilmiştir (25). Yine başka bir çalışmada ABD'de her yıl ortalama 600,000 kişinin PE tanısı aldığı ve yaklaşık 200,000 kişinin, Almanya' da ise PE'den dolayı 40,000 kişinin hayatını kaybettiği bildirilmiştir (26-28).

Tedavi edilmeyen PE hızla yayılabilir ve bu yüzden ölümlerin çoğu ilk bir saatte gerçekleşir. Bu yüzden Acil servislerdeki doğru tanı çok önemlidir, çünkü tanının konulmadığı vakalarda, 30 gün içindeki mortalite oranı %17'dir (27, 29, 30). PE tanısı alan vakalar tedavi edilmediği zaman mortalite oranı %30 civarındadır. Tedavi edilmeyen olgularda tekrar PE gelişme riski %30 olup etkin tedavide ise mortalite oran %1,5- 8'e düşmektedir (31, 32).

Özlu ve arkadaşlarının yaptığı derlemede, ülkemizde PE ile ilgili standardize edilmiş bir kayıt sisteminin olmaması nedeniyle epidemiyolojik verilerin yetersiz olduğu ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1975 yılına kadar PE ile ilgili verinin olmadığı, 1975-1994 yılları arasında ortalama 115 ölümün olduğu ve 1994 yılında ise 386 ölümün PE nedeniyle olduğu bildirilmiştir (33). Yine başka bir kaynaktan ise ülkemizde 2001 yılı itibariyle 13.043 PE vakası ve 487 ölüm bildirilmiştir (34).

SOLUNUM SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ

Solunum sisteminin temel rolü, dış ortamdan oksijen sağlamak ve CO₂ olmak üzere diğer atık gazların dış ortama verilmesidir. Bu kullanılmış havanın atılması, oksijenden zengin havanın alınması ve akciğerlerde kalan hava ile etkin bir şekilde birleştirilmesi işlemleri, akciğerlerin bir körük şeklinde fonksiyon görmesini gerektirir. Gaz değişimi için akciğerler geniş bir yüzey sağlamak, alveollerde gaz difüzyonuna minimal direnç oluşturmak zorundadır. Bu işlemlerin tümü nedeniyle akciğerler dış ortamla direk temas halindedir. Bu yüzden çeşitli gazlar, tozlar ve infektif ajanlar akciğerlerde hasar meydana getirebilirler. Bu nedenle konak defansı akciğerler için çok önemlidir. Bu da yapısal ve immünolojik defans kombinasyonu ile oluşturulur.

Akciğerler ikili kan kaynağına sahiptirler. Sağ ventrikülden pulmoner arter yoluyla oksijensiz kan aldığı gibi bronşial dolaşım yoluyla da sistemik beslenmesi vardır. Pulmoner arterler bronşlara eşlik ederek dallanırlar. Respiratuar bronşiolere eşlik eden arterioller ince duvarlıdır. Pulmoner venüller lateral olarak lobüllerin periferini drene edip sonradan birleşerek 4 ana pulmoner veni oluşturur.

Günde yaklaşık olarak 10.000 lt hava inhale edilir. Burundan alınan havanın akım hızının ve türbülansının düşük olması partiküllerin tutulması için ideal bir durumdur. İnspirasyon ve ekspirasyon mekanik bir süreç olup diyafragma ve göğüs duvarı aktif olarak rol oynar. Akciğerler plevral boşluk içinde negatif basınç oluşturan bir elastikliğe sahiptir. Daha yüksek akciğer hacimlerinde akciğer daha fazla gerilip daha yüksek bir intraplevral basınç oluşturur. Akciğer kompliyansı ise intraplevral basınç ile akciğer hacmi arasındaki ilişkinin ölçümü olarak özetlenebilir.

Solunum, beyin sapındaki solunum merkezi olarak bilinen retiküler alandan kontrol edilir. Solunum fizyolojisi kompleks olup nörojenik ve kimyasal faktörlerin kombinasyonu ile kontrol edilir. Ventilasyonun en güçlü uyarımı PaCO₂ daki yükselmedir. Ayrıca karotid ve aortik cisimcikler, oksijen gerilimindeki küçük değişiklikleri algılar ve beyin sapını uyararak solunumun hızını ve derinliğini değiştirir. Akciğer ve solunum kaslarındaki duyu reseptörleri ve kemoreseptörleri de solunumun uyarılmasında rol oynarlar.

Etkin gaz değişimi için alveollerin ventilasyonu (V) ile perfüzyonları (Q) arasında eşleşme olmalıdır. Normal ve hastalıklı akciğerde V/Q oranı geniş değişkenlik gösterir. Normal akciğerde ventilasyon ile perfüzyon arasında bir denge söz konusu iken hastalıklı akciğerde “azalmış perfüzyonlu ventilasyon” (fizyolojik ölü boşluk) veya “azalmış ventilasyonlu perfüzyon” (fizyolojik şant) görülür.

Normal akciğerlerde apekslere doğru ventilasyonun perfüzyonu geçmeye, bazallere doğru ise bunun tersi bir eğilim vardır. Artmış fizyolojik şant, arteriyel hipoksemi ile sonuçlanır. Artmış fizyolojik ölü boşlukta ise genellikle normal perfüze olan alveollerdeki ventilasyonda kompensatuar artış ile düzeltilir.

CO₂ ve oksijenin kanda taşınma yolları farklı olduğundan, hipoksemi hiperkapniden daha kolay oluşur. Karbondioksit, parsiyel basıncına orantılı olarak taşınan, plazma içinde basit bir eriyik olarak düşünülebilir. Oksijen ise, eritrositlerde hemoglobin ile kimyasal kombinasyon halinde taşınır. Bu taşınan hacim ile parsiyel basınç arasında doğrusal bir ilişki yoktur. Alveoller hiperventilasyon ile alveoller karbondioksit basıncı (PACO₂) düşer ve bununla orantılı olarak difüzyonla kandaki karbondioksit miktarı azaltılmış olur. Bununla birlikte, hemoglobin oksijene zaten doymuş olduğundan hiperventilasyonla oluşan alveoller

oksijen basıncı (PAO₂) artışı, kanın oksijen içeriğinde belirgin bir artışa yol açmaz. Bu yüzden az miktardaki fizyolojik şant sonucu gelişen hipoksemi bile hiperventilasyon ile kompanse edilmez.

Düşük V/Q dengesizliğine neden olan hafif akciğer hastalığı olanlarda arteriyel oksijen basıncı (PO₂) ve arteriyel karbondioksit basıncı (PCO₂) normal olabilir. Egzersizde gaz değişimi ihtiyacındaki artış, V/Q dengesizliğini genişleterek PO₂'yi düşürebilir. Bu nedenle arteriyel hipokseminin en sık nedeni V/Q dengesizliğidir.

END-TİDAL CO₂

End-Tidal Karbondioksit monitörizasyonu (ETCO₂) verilen nefesteki CO₂ miktarının ölçülmesi yöntemidir. Bu yöntem klinik olarak ilk defa Smallhout ve Kalenda tarafından 1970lerde kullanılmıştır (14). Ameliyathanelerde ve acil servislerde 25 yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kapnometri inspirasyon ve ekspirasyon sırasındaki CO₂ yoğunluğunun ölçümüdür. Kapnografi ise ölçümlerin zamana göre grafiksel gösterimidir. Ekspiryum sonundaki CO₂ ölçümü "end-tidal CO₂" ölçümü olarak adlandırılır. Solunum havasında CO₂ ölçümü; kütle spektrometre, raman spektrometre, moleküler korelasyon spektrometre ve infrared spektrometre olmak üzere 4 şekilde yapılır. Günümüzde en çok kullanılan yöntem infrared spektrometre yöntemidir.

Infrared spektrometre ölçümünde, infrared ışık gaz örneğinin içinden geçirilir ve fotodedektörle kaydedilir. CO₂, çok yoğun bir şekilde 4.26 µm dalga boyundaki ışığı absorbe eder. Bu dalga boyundaki infrared ışık CO₂ içeren bir gazdan geçtiği zaman, CO₂ içermeyen bir gaz ortamına göre kıyaslanınca yoğunluk belirlenebilir. Fotodedektörce ölçülen infrared ışığından CO₂ konsantrasyonu hesaplanır.

ETCO₂, mainstream, sidestream ve microstream olmak üzere 3 farklı teknikte ölçülebilmektedir. Mainstream ölçüm tekniğinde, doğrudan hastanın solunum sistemine yerleştirilmiş bir havayolu adaptörüne takılı bir CO₂ sensörü kullanılarak ölçüm yapılır. Doğrudan havayolundan, gerçek zamanlı ve diğer gazlarla karışmadan ölçüm yapması avantajına sahiptir. Bu teknik daha çok entübe hastalarda kullanılmaktadır. Fakat yeni geliştirilen tekniklerle entübe olmayan hastalarda da kullanılabilir. Sidestream ölçüm tekniğinde ise hastanın havayolundan bir kateter yardımıyla alınan örnekler modüle yerleştirilmiş bir CO₂ sensörüyle analiz edilir. Bu tekniğin temel avantajı hastanın kapalı bir solunum döngüsüne ihtiyaç duymamasıdır. Diğer avantajları ise; bağlantı noktasının hafif olması, entübe edilmemiş ve sedasyon ya da analjezi yapılan hastalarda basit değişikliklerle

kullanılabilir olmasıdır. Bu tekniğin dezavantajı ise; su ve sekresyonlar nedeniyle kateterde tıkanmaların olmasıdır ve gaz analizinin daha uzun sürmesidir. Kateterin uzunluğu, aspirasyon oranı ve sistemdeki örnekleme türbülansı CO₂'nin değerlerini etkileyebilir. Microstream ölçüm yöntemi, sidestream ölçüm tekniğinin geliştirilmiş bir şeklidir. Bu ölçüm yönteminde, lasere dayalı moleküler korelasyon spektroskopisi, infrared yayılma kaynağı olarak kullanılmaktadır. Gerçek-zaman dalgası ve nümerik CO₂ değerlerini sunar. Entübe veya entübe olmayan hastalarda, tüm yaş gruplarında yatak başı kullanılabilen ve hasta monitörlerine entegre edilebilen portatif bir cihazdır.

Özellikle acil servislerde ve hastane öncesi durumlarda ETCO₂ kullanımı artmaktadır (15, 35, 36). 2002 yılı yoğun bakım kılavuzlarında, ETCO₂ monitörizasyonunun kritik hastaların transportunda kullanılması objektif bir standart olmuştur (37). Amerikan Kardiyoloji Derneği (AHA) tarafından, yeni pediatrik ileri yaşam destek rehberinde, tüm entübasyonlarda ETCO₂ ölçümünü zorunlu kılmıştır (38). Amerikan acil hekimleri birliği (ACEP) 10 yıl kadar önce, ETCO₂ ölçümünün, yeterli doku perfüzyonu olan hastalarda, endotrakeal entübasyonun doğrulanması ve takibinde en doğru ve kolay uygulanabilir yöntem olduğunu duyurmuştur (39). AHA ise, 2000 yılı İleri Kardiyak Yaşam Desteği rehberinde entübasyonun doğrulanmasında, perfüzyon sağlayan ritmi bulunan hastalarda CO₂ dedektörlerinin kullanımını tavsiye etmiştir (40). AHA 2010 resusitasyon kılavuzunda ise kapnograf kullanımının entübasyonun doğrulanmasında klinik değerlendirmeye ek olarak kullanılacak en geçerli yöntem olduğunu bildirmiştir (16).

PATOGENEZ

PE'ye neden olan venöz trombüse yol açan faktörler; 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanan, venöz staz, hiperkoagülabilité ve damar endotel hasarıdır. Trombüs oluşumundaki en önemli faktör, venöz stazdır. Venöz bir pıhtının veya bir parçanın kopması, sağ ventrikülü geçmesi ve prekapiller pulmoner arterlerde takılması sonucunda meydana gelir. Klinik olarak belirti verebilecek kadar büyük venöz trombüsler popliteal, ana femoral, yüzeysel femoral, pelvik, aksiler, juguler ve diğer büyük venlerde oluşabilir. Bu trombüsler genellikle kan akımının en yavaş olduğu venöz kapakçıkların proksimal çıkıntılarında oluşur. PE vakalarının %75'inden fazlası özellikle alt ekstremitelerdeki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişir (41-43).

PE'de damar yatağının tıkanması sonucunda, önce ölü boşluk ventilasyonu, sonrasında histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiolerde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu

hipoksemi oluşur (44-46). Akciğerlerin perfüzyonunun bozulması sonucu, takipneye bağlı olarak önce hipokapni oluşur ve sonrasında sürfaktanın azalması sonucu 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşur. Damar yatağının %50'sinden fazlasının aniden tıkanması sonucu oluşan masif embolizmde, pulmoner arter basıncının (PAB) kısa süre içerisinde 40 mmHg'nın üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyon ve kardiyovasküler kollaps gelişir (46). Daha önceden kardiyopulmoner hastalık öyküsü olanlarda damar yatağındaki küçük bir obstrüksiyon bile PAB'da ciddi artışa yol açabilir. Bir iki gün içerisinde vücudun endojen trombolitik sisteminin aktive olması ile tıkanan damarların rekanalizasyonu başlar ve bu işlem 10-14 gün içerisinde büyük ölçüde tamamlanır. Rekanalizasyon 4-8 haftayı bulmakla beraber olguların sadece yarısında tam rezolüsyon gelişebilmekte diğer yarısında ise trombus organize olarak rezidüel trombus olarak kalır (47, 48).

KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ

Virchow tarafından tanımlanan venöz staz, damar endotel hasarı ve hiperkoagülabilitate venöz tromboemboli (VTE) için en önemli risk faktörleridir. Herhangi bir risk faktörünün bulunmadığı idiyopatik olgularda, henüz tespit edilemeyen malignite ve koagülasyon bozuklukları olasılığı daha yüksektir (49, 50).

VTE ile ilgili edinsel ve kalıtsal risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (51).

Majör cerrahi girişim, VTE'ye neden olan risk faktörlerinin başında gelmektedir. Özellikle son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırmaktadır (52, 53). Hastanın yaşı ile yapılan cerrahi girişimin tipi ve süresi, operasyon sonrasında gelişen PE'ye bağlı mortalite oranını ciddi ölçüde artırmaktadır (54, 55). 1 haftadan kısa süren immobilizasyon bile VTE riskini artırmaktadır. İnme, DM, nefrotik sendrom, KOAH, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, inflamatuvar barsak hastalıkları, Behçet hastalığı ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri gibi bazı hastalıklarda VTE riski artmaktadır (44, 56-61). Karaciğer hastalığında, pıhtılaşma zamanının uzaması, fibrin yıkım ürünlerinin klirensinin azalması ve trombositopeni nedeniyle VTE görülme sıklığı oldukça azdır (62).

Malignite, VTE için uzun süredir bilinen bir risk faktörüdür. Özellikle, over, endometrium, pankreas, mide, mesane, böbrek, meme, kolon, prostat, kemik ve akciğer kanserlerinde, beyin tümörlerinde, myeloproliferatif hastalıklarda, bazı lösemilerde ve kemoterapi alan hastalarda VTE riski çok yüksektir (63-66). Travma geçiren hastalarda ve santral venöz kateter uygulanan hastalarda VTE riski artmıştır (67, 68).

Tablo 1. VTE risk faktörleri

Edinsel risk faktörleri

- Travma
- İleri yaş
- İmmobilizasyon
- Büyük cerrahi operasyon
- Gebelik/doğum/lohusalık
- Obezite
- Malignite
- Kardiyak rahatsızlıklar
- İnme
- Uzun süreli seyahat öyküsü
- Oral kontraseptif kullanımı/Hormon replasman tedavisi
- Kemoterapik ajanların kullanımı
- Santral kateter girişimi
- Polisitemia vera

Kalıtsal risk faktörleri

- Antitrombin III eksikliği
- Protein C/S eksikliği
- Faktör V Leiden mutasyonu
- Antikardiyolipin antikoları
- Konjenital disfibrinojenemi
- Hiperhomosisteinemi
- Herediter trombofili

Oral kontraseptifler ve postmenapozal hormon replasman tedavisi alan hastalarda, gebelik, doğum ve postpartum dönemde, özellikle sezeryan ve çoğul gebeliklerde VTE riski artmıştır (10, 44, 69).

Herediter trombofili, antifosfolipid sendromu, antitrombin III, protein C ve S eksikliklerinde VTE riski artmıştır. Kalıtsal risk faktörleri içerisinde en sık görülen faktör V Leiden mutasyonu tüm VTE olgularının yaklaşık % 20 sini oluşturmaktadır (10, 62, 70).

Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olanlarda, ailesinde VTE öyküsü olanlarda, üst ekstremitede ve batında tromboz görülen

olgularda, warfarine bağılı deri nekrozu öyküsü ve neonatal tromboz öyküsü olanlarda genetik risk faktörlerinin mutlaka araştırılması gerekir (71). Obezitede VTE riski 2-3 kat artmakta olup kilo alımında da bu risk artmaktadır. 4 saatten uzun süren yolculukların VTE riskini arttırdığına dair bulgular olmakla birlikte bu konu halen tartışmalıdır (49, 72-74).

KLİNİK BULGULAR VE SEMPTOMLAR

PE yaygın, zor tanı konulan ve değişik klinik prezentasyona sahip bir hastalıktır. Benzer komorbiditesi ve pıhtı miktarı olan hastalarda bile değişik klinik semptomlar olabilmektedir. Bu semptomlar, bir çok kardiyopulmoner hastalığın semptomlarını taklit etmektedir. Bu yüzden tanı için ilk ve en önemli nokta “klinik şüphe”dir. Bununla beraber başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. En sık görülen semptomlar; göğüs ağrısı ve nefes darlığıdır (75-77). ABD'de 119 milyon hastanın yaklaşık olarak 10 milyonu bu semptomlarla acil servise başvurmaktadır (78). Buradaki nefes darlığının özelliği; yeni başlamış olması ve istirahatte veya minimal eforla bile ortaya çıkmasıdır. Göğüs ağrısının en önemli özelliği ise plöretik vasıfta olmasıdır. Plöretik göğüs ağrısı; klavikula ve kostalar arasında, öksürük ve nefes almakla artan, ciltaltı ya da substernal olarak tarif edilemeyen ağrıdır. Plöretik ağrı, pulmoner enfarkt sonucu oluşan inflamasyondan ileri gelmektedir. Hemoptizi olguların %15'inde görülmektedir (79). Acil servislerde PE tanısı konulan hastalarının %5-8'inde presenkop, senkop, yeni başlamış konfüzyon ve nöbetler gözlenebilir (80-82).

PE'nin ana nedenlerinden biri olan derin ven trombozu (DVT), özellikle alt ekstremitedeki derin venlerden kaynaklanan trombüslerden oluşur. Buna bağılı olarak, ağrı, duyarlılık, kızarıklık, ısı artışı, ödem ve ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homan's belirtisi gibi klinik semptom ve belirtiler, olguların çoğunda bulunur.

PE'de fizik muayene bulguları karakteristik değildir. Taşikardi, taşipne, düşük pulse oksimetre değeri, vücut sıcaklığında hafif bir yükselme gibi veya vital bulgu anormallikleri gözlenebilir. Fizik muayenedeki anormal vital bulgular, akut kardiyopulmoner stres nedeniyledir. PE'li hastaların çoğunda akciğerlerinde dinleme bulgusu yoktur. Kalp oskültasyonunda sıklıkla S2 çiftleşmesi duyulabilir. Pulmoner arterlerin akut obstrüksiyonda ise sağ kalp dilatasyonu, sağ ventrikül duvar geriliminde artış ve sağ ventrikül iskemisi oluşur. Bunun sonucunda kardiyak output düşer ve sistemik hipotansiyon oluşur. Kollarda kalıcı kateterin olması, aksiler ven trombozu riskini arttırmaktadır. Fakat diyaliz kateterlerinin ve pacemaker kablolarının semptomatik PE riskini arttırdığı kesin olarak gösterilememiştir.

Masif PE'de akut sağ ventrikül yetmezliğinin eşlik ettiği hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrest görülebilir.

PE şüphesi olan hastaların semptomları, bulguları ve risk faktörlerine göre klinik skorlaması yapılarak, düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflanmaları, tanı ve tedavi aşamasında büyük yarar sağlar. Bu amaçla çeşitli skorlama yöntemleri kullanılmaktadır. Wells ve Geneva skorlama yöntemi en çok kullanılan yöntemlerdir. Bu iki skorlama yöntemini karşılaştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur (51, 83-86). Moores ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada wells skorunun daha üstün olduğu bildirilmiştir.(84). Chagnon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise her iki skorlama yönteminin benzer sonuçları olduğu bildirilmiştir (86). Wells ve arkadaşlarının PE şüphesiyle başvuran hastalarda çeşitli risk faktörlerine, klinik ve fizik muayene bulgularına ayrı ayrı puanlar vererek düşük, orta, yüksek klinik olasılık şeklinde geliştirmiş oldukları wells skorlama yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır (11). (Tablo 2).

Tablo 2. Wells skorlaması

DVT bulgu ve semptomları	3
Alternatif tanılardan ön planda PE düşünülen durumlar	3
Dört hafta içerisinde geçirilmiş cerrahi operasyon veya immobilizasyon	1,5
Daha önce geçirilmiş DVT veya PE	1,5
Kalp hızı >100 /dk	1
Hemoptizi	1
Aktif Kanser	1

Düşük Risk <2

Orta Risk 2-6

Yüksek Risk >6

PULMONER EMBOLİDE TANI

PE şüpheli hastalarda, fizik muayene, monitörizasyon ve klinik skorlama sonrası aşağıdaki laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır.

Arteriyel kan gazları: PE'de ventilasyon/perfüzyon bozukluğu ve hiperventilasyon sonucunda hipoksemi, hipokapni, respiratuvar alkaloz ve artmış alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti hastaların bir çoğunda görülmektedir (87, 88).

Akciğer grafisi: PE şüpheli hastalarda akciğer grafisi ilk başvuru görüntüleme yöntemi olmasına rağmen radyolojik bulguların spesifik olmaması nedeniyle tanı değeri çok sınırlıdır.

PE tanısında akciğer grafisinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olmakla birlikte PE'yi taklit edebilecek olası diğer durumları (pnömoni, pnömotoraks vb.) dışlamaktır. Olguların bir kısmında akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafisinde tıkanan arterin distalinde oluşan saydam alanlar (westermark bulgusu), tabanı plevrada olup tepesi hilusa doğru uzanan ve içinde hava bronkogramı olmayan homojen opasite (hampton hörgücü), plevral effüzyon, lineer atelektazi, difragma elevasyonu ve mediasten genişliği görülebilir (87, 89).

Elektrokardiyografi (EKG): PE'de değişik EKG bulguları mevcut olup PE için spesifik değildir. Taşikardi, inkomplet ve komplet sağ dal bloğu, T dalga inversiyonları ve McGinn-White'ın S1Q3T3 paterni PE'de görülen EKG bulgularıdır (90-92).

D-dimer: D-dimer bir endojen fibrin yıkım ürünüdür (74,75). Kalitatif ve kantitatif olmak üzere 2 şekilde ölçümü yapılmaktadır. Kantitatif ölçüm yöntemi elisa ve turbidimetrik testleri, kalitatif ölçüm yöntemi ise lateks aglütinasyon ve eritrosit aglütinasyon testlerini içermektedir. Kalitatif D-dimerin tanısal sensitivitesi yaklaşık olarak % 80-85 iken kantitatif D-dimerin sensitivitesi % 95 oranındadır (93). Floresan immunoassay tekniği kullanılarak geliştirilen yeni bir D-dimer testinin standart ELISA yöntemiyle benzer duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (94). D-dimerin, PE şüpheli hastalarda kullanılması tanı algoritmasını ciddi ölçüde değiştirmiştir (95). D-dimer testi genellikle, güvenli bir şekilde PE'yi dışlamak ve daha fazla testin kullanımını azaltmak için kullanılmasına rağmen bu testin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (75, 96). D-dimer ile ilgili yapılan çalışmalarda %95-100 arasında bir sensitivite ve 0.07– 0.1 lik negatif olabilirlik oranı rapor edilmiştir (97, 98). D-dimer testi özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi, olmayan düşük klinik olasılıklı hastalarda PE'nin dışlanmasında kullanılır (75, 96, 99, 100). D-dimer testi, klinik olasılığı yüksek hastalarda tavsiye edilmemektedir. D-dimer testinin düşük spesifitesi nedeniyle acil serviste toraks BT kullanımını artmaktadır. Özellikle yüksek klinik olasılık ve d-dimer testinin pozitif olması BT endikasyonu olarak kabul edilmektedir (8, 46). Özellikle yaşlı, kanserli, hastanede yatan hastalarda ve hamilelerde ki çok kötü spesifitesi yüzünden d-dimer testi sadece hastaların %30 unda PE'yi elimine etmektedir(101). D-dimerin yaklaşık 8 saatlik bir yarılanma ömrü vardır. Yapılan çalışmalarda semptomatik VTE sonrasında D-dimer seviyelerinin en az 3 gün boyunca yüksek kaldığı görülmüştür (102). Malignite, inflamasyon, ciddi enfeksiyon, renal ve karaciğer yetersizliği, myokard infarktüsü, gebelik, travma ve cerrahi operasyon sonrasında d-dimer yüksek çıkabilmektedir. Warfarin tedavisi alanlarda, küçük pıhtılarda, izole küçük akciğer enfaktüsünde ve izole ven trombüslerinde yanlış negatif d-dimer sonuçları olabilir (103-106).

Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q): V/Q sintigrafisi PE şüpheli olgularda akciğerlerde ventilasyon ve perfüzyonun eş zamanlı olarak görüntülenmesini sağlayan bir incelemedir. Daha önceleri yaygın olarak kullanılan V/Q sintigrafisi, özellikle çok kesitli BT anjiyografinin yaygın olarak kullanılması sonucunda daha az kullanılmaya başlanmıştır. V/Q sintigrafisi, BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde ve kontrast madde allerjisi öyküsü veya böbrek yetmezliği olan hastalar için alternatif bir seçenektir. Bu yüzden bazı yazarlar, PE şüpheli hastalarda BT'nin kontrendike olduğu durumlarda, V/Q sintigrafisinin kullanıldığını ifade etmektedirler (107, 108). Tekrar BT çekilmesi gereken hastalarda, radyasyonun etkisine dair yaygınlaşan bilinçten ve BT ye göre daha düşük radyasyon oranından dolayı ilk yöntem olarak V/Q sintigrafisi isteyen yeni hasta grupları ortaya çıkabilir (108-111). Yapılan bir çalışmada, PE tanısı için V/Q sintigrafisinin yüksek olasılıklı hastalarda sensitivitesi %41 spesifitesi %97, yüksek veya orta olasılıklı hastalarda sensitivitesi %82 spesifitesi %52, yüksek, orta veya düşük olasılıklı hastalarda ise sensitivitesi %98 spesifitesi %10 çıkmıştır (112). V/Q sintigrafisi klinik skorlama birlikte değerlendirilmelidir.

Pulmoner anjiyografi: Pulmoner anjiyografi PE tanısı için altın standart konumunda olup sensitivitesi ve spesifitesi %95 civarındadır (5, 113). Yan etkileri ve uygulama zorluğu nedeniyle fazla tercih edilmemektedir. Selektif pulmoner anjiyografinin subsegmental arterler seviyesindeki trombüsler için tanı değeri sınırlıdır(114). % 0.5 oranında mortalite ve % 1 oranında morbiditeye sahiptir(5). Dijital anjiyografi ile periferik trombüslerin tanısında ilerleme kaydedilmiştir. Dijital anjiyografinin komplikasyonları oldukça nadirdir (115). Hipotansiyon, aritmi ve kontrast ajana karşı gelişen reaksiyon gibi yan etkileri olabilir.

Ekokardiyografi: Şüpheli masif PE'li hastalarda ekokardiyografi (EKO) kullanımı oldukça yararlıdır (44). EKO, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif PE'den şüphelenilen stabil olmayan olgularda yapılacak ilk inceleme yöntemi olmalıdır. Yatak başı EKO hastaların başka tetkik için acil servisten ayrılmalarına gerek kalmadan masif PE tanısında hızlı, güvenli ve kolay ulaşılabilmesine olanak sağlar (116). PE olgularının yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu tespit edilmektedir. EKO, özellikle masif veya submasif PE de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve aynı zamanda aort diseksiyonu, kardiyojenik şok, perikard tamponadı gibi diğer tanıların tespitinde de oldukça yararlıdır. Transözefageal EKO, transtorasik EKO'ya göre özellikle sağ kalp ve sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombüsleri ve tıkanmaları çok daha iyi gösterir (117, 118).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): Pulmoner arterler içinde trombüsün, dolum defektinin ya da damardaki kesintinin tespit edilmesinde kullanılır. Godolinum kullanılarak

anjyografik görüntüleme elde edilebilir. Özellikle gebelerde, tanısal olmayan V/Q sintigrafisinde ve BT çekilmesinin kontrendike olduğu durumlarda kullanılır (119, 120).

Bilgisayarlı Tomografi-Anjiyografi(BT Anjiyografi): BT anjiyografi, günümüzde pek çok merkezde PE şüphesi ile başvuran olgularda standart görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (121, 122). Özellikle son on yılda, PE tanısında BT anjiyografi tercih edilen bir görüntüleme testidir. Kolay kullanılabilirlik ve erişilebilirlik, yüksek hassasiyet, hızlı performans ve net sonuçları nedeniyle BT kullanımında bir artış olmuştur. Bu yüzden V/Q sintigrafisinin yerini almıştır (6, 108, 123, 124).

BT anjiyografinin diğer görüntüleme yöntemlerine göre en önemli avantajları, inceleme süresinin kısa olması ve elde edilen görüntülerden mediasteninin, akciğer parankiminin, plevra ve göğüs duvarı bozukluklarının aynı anda değerlendirilebilmesidir. Ancak kontrast nefropatisi ve radyasyon riski taşımaktadır (110, 125, 126). BT anjiyografide PE'nin bulgusu çoğunlukla damar lümeni içerisindeki dolun defekti olarak tanımlanabilir. Çeşitli çalışmalarda spiral pulmoner BT anjiyografinin özgüllük ve duyarlılık aralıkları sırasıyla % 53-100 ve % 78-100 olarak bildirilmiştir (127, 128). Spiral BT anjiyografinin ana ve lobar pulmoner arterlerdeki PE için sensitivite ve spesifitesi % 95'i geçmektedir. Ancak segmental ve subsegmental arterlerde ise bu oranlar düşmektedir. Subsegmental seviyedeki emboliler için spiral BT anjiyografinin sensitivitesi % 71 ile % 84 arasında değişmektedir (129). Çok kesitli BT'lerin kullanıma girmesiyle beraber subsegmental seviyedeki emboliler için sensitivite ve spesifite oranı % 90 ile %100 civarına çıkmıştır (127, 130).

TANI ALGORİTMALARI

Klinik algoritma seçiminde; hastanenin şartları, bu incelemeleri yapan hekimlerin tecrübesi, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları göz önünde bulundurulmalıdır. Tanısal algoritmaların çoğu hemodinamik olarak stabil olan ayaktan hastalara yöneliktir. Klinik olarak anstabil olan hastalarda PE şüphesi varsa ilk olarak kardiyak EKO çekilip hem varsa PE bulguları değerlendirilir, hem de ayırıcı tanılar ekarte edilir. EKO sonucunda masif PE bulguları varsa trombolitik tedavi açısından hasta değerlendirilir. EKO sonucunda PE bulgusu yoksa ve PE şüphesi devam ediyorsa diğer görüntüleme yöntemleri (V/Q sintigrafi, BT anjiyografi, pulmoner anjiyografi) kullanılabilir.

Ancak bazı yazarlar, klinik skorlama yöntemlerinin klinik pratiğe uygun olamayacak kadar karmaşık olduklarını ve daha çok kontrollü çalışmalarda uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir (131).

Kline ve arkadaşları PE şüphesi olan düşük riskli hastalar için 8 kriterli bir klinik karar kuralı yayınlamıştır. Bu kurala "Pulmoner emboli dışlama kriterleri" (PEDK) adı verilir (132) (Tablo 3). Bu kurala göre PEDK'nın tüm kriterleri varsa daha fazla değerlendirmeye gerek yoktur. Kline ve arkadaşlarının PEDK'leri negatif olan 8138 hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışma neticesinde hastaların sadece %1 de PE tanısı atlandığı bildirilmiştir (133). PEDK, hasta özgeçmiş ve fizik muayene dışında başka tanısal test gerektirmeyen hasta grubunu etkin ve güvenli bir şekilde tanımlayabilir (134). İlk olarak hasta düşük riskli olarak değerlendirildiyse PEDK'ne bakılır. PEDK'nin tamamı varsa PE için başka bir ek teste gerek görülmeden PE tanısı dışlanabilir. Eğer bu hasta grubunda PEDK yoksa d-dimer ile korele edilir. D-dimer negatif ise PE dışlanır. D-dimer pozitif ise diğer görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Eğer hasta orta riskli olarak değerlendirildiyse D-dimer ile korele edilir. D-dimer negatif ise hastada PE dışlanır. D-dimer pozitif ise diğer görüntüleme yöntemleri değerlendirilir. Eğer hasta yüksek riskli ise görüntüleme öncesi kontrendikasyonu yoksa düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) yapılır (10). Görüntüleme tekniği olarak hastanın böbrek fonksiyonları göz önünde bulundurularak V/Q sintigrafisi veya çok kesitli BT anjiyografi çekilir. V/Q sintigrafisi ve çok kesitli BT anjiyografisi ile tanı konulamaz ise pulmoner anjiyografi ve alt ekstremitte doppler ultrasonografi çekilir.

Tablo 3. Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri

Yaş<50
Oda havasında pulse oksimetri> %94
Kalp hızı < 100/dk
Geçirilmiş VTE öyküsü yok
Hemoptizi yok
Östrojen kullanımı yok
Tek taraflı bacak şişliği yok
Son zamanlarda geçirilmiş travma ve cerrahi öyküsü yok

TEDAVİ

PE tedavisi medikal ve cerrahi olarak yapılabilmektedir. Medikal tedavi olarak fibrinolitikler ve antikoagülan ajanlar tercih edilirken, cerrahi tedavi olarak da embolektomi ve vena kava filtreleri tercih edilmektedir.

Trombolitik tedavi, şok ve hipotansiyon bulguları olan masif PE olan hastalarda endikedir (44). Mevcut veriler şok ve/veya hipotansiyonu olan (aritmi, sepsis veya hipovolemi dışında kan basıncının < 90 mmHg olması veya >15 dk sürede kan basıncının bazal değerine göre 40 mmHg düşmesi) masif PE olan hastalarda trombolitik tedavisinin sağkalım üzerinde faydası olduğunu göstermektedir (44, 135, 136). Masif PE tedavisinde kullanılan trombolitik ajanlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). İlk 24 saatlik tedavi sonrasında trombolitik ajanlar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (137). Trombolitik ajanların dozları ve etki süreleri Tablo-4 de gösterilmektedir.

Tablo-4. Trombolitik ajanlar

	Yarı ömür (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Tedavi süresi
Streptokinaz	18 – 25	250000 IU, 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
Ürokinaz	13 – 20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
rt-PA	2 – 6	10 mg İV Bolus	90 mg/ 2 saat	2 saat

Trombolitik sonrasında unfraksiyone heparin (UFH) ve DMAH tedavisine başlanmalıdır. Trombolitik tedavisinin mutlak ve rölatif kontrendikasyonları Tablo-5’de verilmiştir.

Tablo-5. Trombolitik tedavisinin mutlak ve rölatif kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar
1-Aktif internal kanama
2- Yeni spontan intrakraniyal kanama
Rölatif kontrendikasyonlar
1- 10 gün içinde majör cerrahi, cerrahi doğum, komprese edilemeyen organ ponksiyonu veya biyopsisi
2-Aktif kraniyal hastalık(anevrizma, vasküler malformasyon, malignite)
3-Kanama diyatezi
4-Kontrol altına alınamayan hipertansiyon(sistolik KB >180 mmHg, diastolik KB>110mmHg)
5-Yakın zamanda kardiyopulmoner resüsitasyon dahil geçirilmiş major veya minör travma
6-İnfektif endokardit
7-Gebelik

Antikoagülan tedavi; UFH, DMAH ve oral antikoagülanlardan oluşmaktadır. PE için antikoagülasyon etkili olmasına rağmen, küçük ama önemli kanamalar için gerçek bir risk taşır (138, 139). UFH genellikle İV ve S.C, DMAH ise S.C şekilde uygulanmaktadır. Oral antikoagülanlar ise oral Vit K antagonistleridir. UFH, antitrombin-3'e bağlanarak faktör 2a ve faktör 10a'yı inhibe eder. Yarı ömrü kısa olup (30 dk-3 saat) doz ayarı aPTT ile takip edilmektedir. En önemli yan etkisi kanamadır. Antidodu protamin sülfattır. İV dozu 80 ü/kg bolus, 18 ü/kg/h infüzyon şeklindedir. S.C dozu ise 333 IU/kg yükleme dozunu takiben günde iki defa S.C. 250 IU/kg dir. İV uygulama şekli ile daha hızlı antikoagülasyon sağlanır. Ciddi böbrek yetmezliği olan ve ayaktan takip edilemeyecek hastalarda tercih edilir. DMAH, heparinin kimyasal veya enzimatik depolimerizasyonu ile elde edilmektedir. Antikoagülan etkilerini antitrombin 3'e bağlanarak faktör 10a'yı inhibe ederek gösterirler. DMAH, hastanede yatış süresini kısaltırken yaşam kalitesini artırmaktadır. UFH'ye göre biyoyararlanımları daha iyi olup yarılanma süreleri ise daha uzundur. Major kanama riski daha azdır (152). Böbrek yoluyla elimine edilirken plasentadan da geçişi yoktur. Bu yüzden gebelikte güvenle kullanılırken böbrek yetmezliğinde tercih edilmemektedir. DMAH ve dozları şu şekildedir:

- Dalteparin: 100 IU/kg SC 12 saatte 1 veya 200 IU/kg SC günde 1 defa
- Enoxaparin: 1 mgr/kg SC 12 saatte 1 veya 1.5 mgr/kg SC günde 1 defa
- Tinzaparin: 175 IU/kg SC günde 1 defa
- Nadroparin: 85.5 IU/kg SC 12 saatte veya 171 IU/kg SC günde 1 defa
- Ayrıca selektif Faktör 10a inhinitörü olan Fondaparinux ise :
<50 kg 5 mg/gün SC,
50-100 kg, 7.5 mg/gün SC ,
>100 kg, 10 mg/gün SC .

Oral antikoagülan ajanlar arasında en çok kullanılan Vit K antagonisti olan warfarindir. Karaciğerde sentezlenen faktör 2,7.9 ve 10'u inhibe ederek etkilerini gösterirler. Protein C ve protein S inhibisyonuda yaparlar. Tek başına doğrudan oral antikoagülan ile tedaviye başlanmaz. Etkisi geç başladığından heparin(1-2 gün) ile birlikte alınarak tedaviye başlanır. Takibi İNR (International normalized ratio) ile yapılır. Genellikle İNR düzeyinin 2 ile 3 arasında olması önerilmektedir. Warfarinin etkisi bir çok ilaç ve besinle değişmektedir. Bu yüzden tedaviye başlanırken hastanın kullandığı ilaçlar dikkate alınmalı, hasta ve yakınlarına ilaç etkileşimi ve yan etkileri konusunda ayrıntılı bilgi verilmelidir. Penisilin G, makrolidler, kinolonlar, sefalosporinler gibi antibiyotikler, simetidin, ranitidin gibi H2 reseptör antagonistleri, lansoprazol, omeprazol gibi proton pompa inhibitörleri, fenitoin ve

valproik asit gibi antiepileptikler, asetaminofen, asetil salisilik asit, diklofenak ve piroksikam gibi analjezik ve antipiretikler, fluoksetin ve sertralin gibi antidepresanlar, flukanazol ve itrakonazol gibi antifungaller, E vitamini, lahanası, ıspanak, pazı, maydanoz, semizotu, kıvırcık, marul, Brüksel lahanası, yeşil çay, sarımsak, karanfil, zencefil gibi bitki ve besinler warfarinin etkisini artırmaktadırlar. Alkol, karbamazepin, atorvastatin ve pravastatin gibi antihiperlipidemi ajanları, metimazol ve propiltiourasil gibi antitiroid ilaçlar, fenobarbital yüksek doz C vitamini ve K vitamini warfarinin etkisini azaltmaktadırlar. Oral antikoagülanların en önemli yan etkisi kanamadır. Özellikle cilt altı kanamaları, üriner sistem kanamaları, hayatı tehdit eden intrakranial ve gastrointestinal sistem kanamaları görülebilir. Warfarine bağlı cilt nekrozu da azda olsa görülebilmektedir.

Vena kava inferior filtreleri ise renal venlerin distalinde perkütan ya da cerrahi olarak vena kava inferiora yerleştirilen filtreleri içermektedir. Antikoagülasyona dirençli, tekrarlayan PE vakalarında, antikoagülasyonun kontrendike olduğu durumlarda ve antikoagülasyon tedavisi sırasında gelişen major kanamalar, başlıca kullanım endikasyonlarıdır (135).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, 1 kasım 2010- 31 ekim 2011 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisinde yapılmıştır. Çalışma için Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay (2010/37) ve çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Çalışmaya alma ölçütleri: 18 yaş ve üzeri, non-travmatik, son 48 içersinde ani başlayan nefes darlığı, göğüs ağrısı, açıklanamayan senkop gibi PE düşündürülen yakınmalar ile başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlama ölçütleri: Gebelik, kontrast allerjisi, böbrek yetmezliği gibi BT çekilmesinin kontrendike olduğu durumlar, ilk değerlendirme sırasında başka bir tanı (AKS, KOAH, pnömoni vs) alan hastalar, takip edilemeyen ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastalar monitörize edilip, sistolik ve diastolik kan basınçları, solunum sayıları, oksijen saturasyonları ve nabızları kayıt edilmiştir. Wells skorlama sistemi ile tüm hastalar klinik olarak yüksek, orta ve düşük olasılıklı olarak sınıflandırılmıştır. Hastalardan D-Dimer (STA-LIATEST, Asnieres sur Seine. France), BNP (Alere Triage BNP Test, North America INC. USA), arteriyel kan gazları (AKG) testleri istenmiştir. Aynı zamanda hastalara 12 derivasyonlu EKG ve PA akciğer grafisi çekilmiştir. Hastalar D-dimer testine ve risk olasılıklarına göre 4 gruba ayrılmıştır:

- 1- D-dimer sonucuna bakılmaksızın klinik olarak yüksek riskli olanlar (Wells skoru >6)
- 2- D-dimeri pozitif olan, düşük (<2) ve orta (2-6) riskli hastalar
- 3- D-dimeri negatif olan orta(2-6) riskli hastalar
- 4- D-dimeri negatif olan düşük(<2) riskli hastalar.

İlk 3 gruba çok kesitli toraks BT anjiyografi (Toshiba Aquilion 64 Nasu. JAPONYA) çekilmiştir. 4. grup ise yalnızca klinik olarak takip edilip, 30 gün sonra hastalar telefon ile aranılarak ani ölüm ve PE tanısı açısından takip edilmiştir.

D-dimer cut-off değer üretici firma tarafından 0.5 ug/ml olarak belirlenmiştir. Yüksek riskli hastalarda D-dimer sonucu dikkate alınmamıştır. Bu tetkiklere ek olarak tüm hastalarda, noninvaziv olarak mainstream sensör ile (TG-921T3 CO₂ NİHON KOHDEN JAPONYA) End-tidal CO₂ ölçümü yapılmıştır. (Resim 1A ve Resim 1B). Her hasta için ETCO₂ ile PCO₂ değerleri kullanılarak Bohr eşitliği ve CO₂ gradiyenti hesaplanmıştır.

$$\text{Bohr eşitliği} = (\text{PCO}_2 - \text{PETCO}_2) / \text{PCO}_2$$

$$\text{CO}_2 \text{ gradiyenti} = (\text{PCO}_2 - \text{PETCO}_2) / \text{PETCO}_2 \text{ formülleri kullanılmıştır.}$$



Resim 1A.



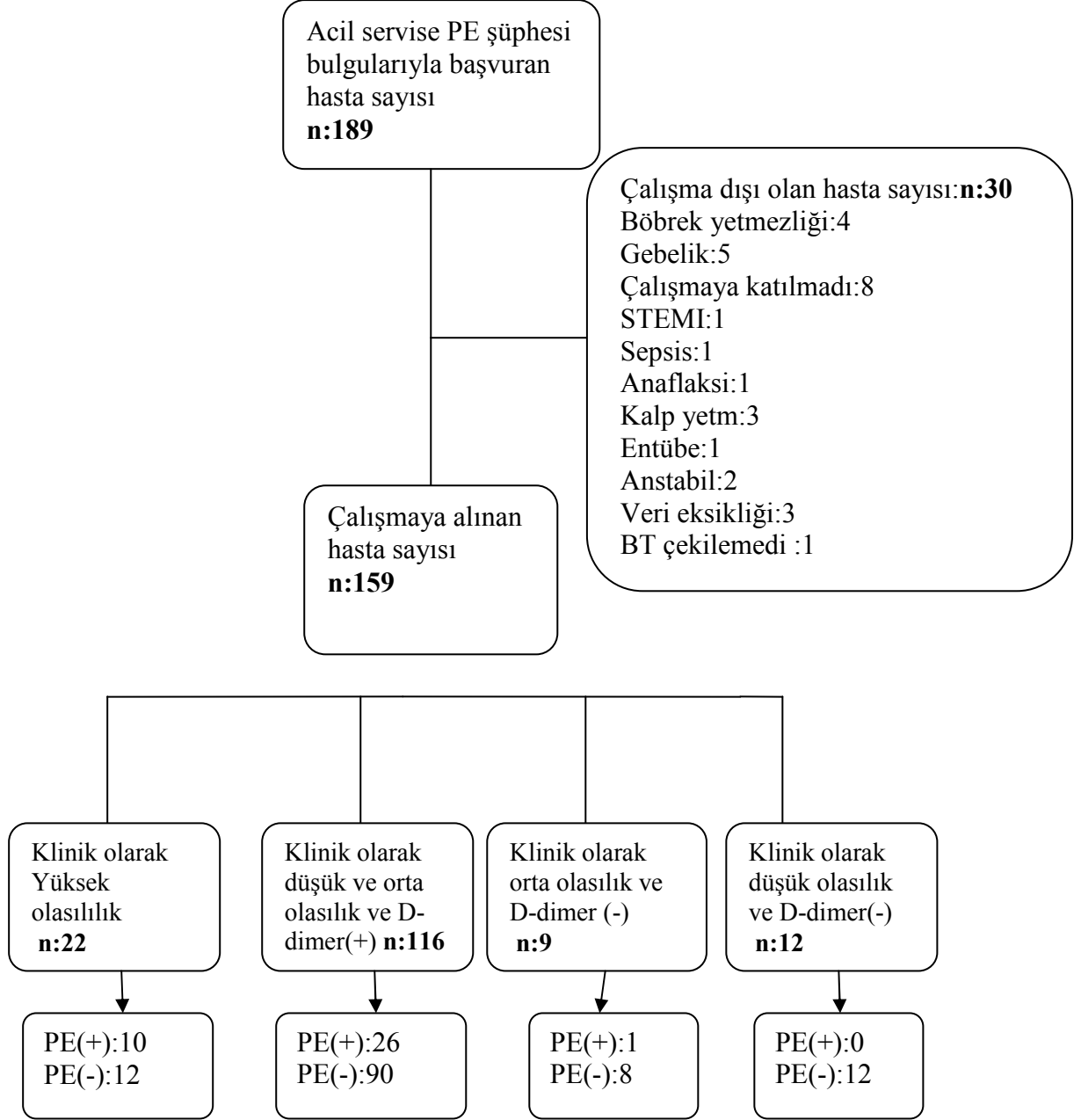
Resim 1B.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS 13.0 (SPSS inc.,Chicago.USA) for Windows ile yapılmıştır. Demografik ve klinik özelliklerin nitel değişkenleri %, nicel değişkenleri ortalama ve % 95 güven aralığı ve median ile ifade edildi. Verilerin normal dağılım testleri tek örnek Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Her 2 gruptaki değişkenlerin karşılaştırılması bağımsız örneklerde t testi, Mann-Whitney U testi ve Ki kare testi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark olan değişkenler ile logistik regresyon modeli oluşturuldu. PE tanısı için etkili olabilecek değişkenler logistik regresyon analizinde “enter” yöntemi ile değerlendirildi. ETCO₂, Bohr eşitliği ve CO₂ gradiyentinin tanısal değerinin araştırılması için ROC eğrisi çizildi. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya uygun 189 hasta başvurmuştur. 30 hasta çalışma dışı bırakılıp 159 hasta ile çalışma gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.). Çalışmaya katılan hastaların 37 (% 23.3)'de PE saptanmıştır. Hastaların %53.5(85)'i kadın, % 46.5(74)'i erkek idi. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 58.68 (% 95 GA, 56.25-61.11) idi (Tablo 6.).



Şekil 1. Çalışma hastalarının dağılımı

Tablo 6. Demografik ve klinik bilgiler

Demografik bilgiler	PE (+)	PE(-)	<i>P değeri</i>
Hasta sayısı n %	37 (%23.3)	122 (%76.7)	
Yaş,ortalama (% 95 GA)	62.08 (56.16-68.00)	57.65 (55.02-60.28)	0,128
Kadın cinsiyet n %	21(%56.75)	64(%52.46)	0,786
Exitus n %	6 (%16.21)	9 (%7.37)	0,117
Yatış n %	27(%75.00)	48(%39.66)	<0,001
Semptomlar n %			
Dispne	30 (%81.08)	103 (%84.42)	0,819
Çarpıntı	23 (%62.16)	57 (%46.72)	0,145
Göğüs ağrısı	19(%51.35)	60 (%49.18)	0,965
Fenalaşma	17 (%45.94)	37 (%30.32)	0,119
Senkop	4 (%10.81)	13 (%10.65)	1
Hemoptizi	3 (%8.10)	13 (%10.65)	0,765
Komorbid durumlar n %			
Malignite	11 (%29.72)	44 (%36.06)	0,608
Geçirilmiş DVT/PE	10 (%27.02)	14 (%11.47)	0,040
1 ay içinde cerrahi operasyon	14 (%37.83)	35 (%28.68)	0,394
Klinik olasılık n %			<0,001
Wells Yüksek(>6)	10 (%27.02)	12 (%9.83)	
Wells Orta(2-6)	25 (%67.56)	63 (%51.63)	
Wells Düşük(<2)	2 (%5.40)	47 (%38.52)	

PE :Pulmoner emboli, %95 GA:%95 güven aralığı.

En sık yakınma %83.6 (133) dispne ve %50.3(80) çarpıntı olarak bulunmuştur. Hastaların %34.59'da (55) malignite vardı PE saptanan gruptan 1'i acil serviste, 5'i de yatırıldıkları serviste olmak üzere toplam 6 (% 16.21) hasta öldü. PE saptanmayan gruptan ise 1'i acil serviste, 8'i de yatırıldıkları serviste olmak üzere toplam 9 (% 7.37) hasta öldü.. (Tablo 6.). Hastaların ortalama SKB 135.55 mmHg (%95 GA 131.06-140.04) , DKB 82.23 mmHg (%95 GA 79.15-85.30), nabız/dk 108.82 (% 95 GA 105.05-112.58) ve solunum sayısı 31.45 (% 95 GA 30.10-32.80) olarak saptandı (Tablo 7.).

Tablo 7. Klinik Bulguları

Klinik Bulgu	PE (+)	PE (-)	P değeri
	ortalama (%95 GA)	ortalama (%95 GA)	
SKB (mm/hg)	134.38 (126.23-142.52)	135.90 (130.54-141.28)	0,778
DKB (mm/hg)	82.11 (76.43-87.79)	82.26(78.61-85.92)	0,967
Nabız /dk	118.22 (111.85-124.58)	105.97 (101.54-110.40)	0,006
Solunum Sayısı /dk	32.24(29.56-34.92)	31.21 (29.64-32.79)	0,526

PE: Pulmoner emboli, SKB:sistolik kan basıncı,DKB:diastolik kan basıncı,%95 GA:%95 güven aralığı.

PE saptanan grupta ortalama D-dimer düzeyi 9.13 ug/ml (% 95 GA 6.63-13.63), PE saptanmayan grupta ise ortalama D-dimer düzeyi 3.96 ug/ml (% 95 GA 2.98-4.94) olarak bulundu (Tablo 8). Çalışmaya katılan hastalarda en fazla görülen EKG anormalliği %40.88 (65) ile sinüs taşikardisi ve %40.25 (64) ile ST-T değişiklikleri olarak saptandı (Tablo 9). Hastalarda en fazla görülen akciğer röntgen bulguları %55.55 (70) ile plevral effüzyon ve %30.95 (39) ile mediasten genişliği olarak saptandı (Tablo 10). Dört hastaya BT ile masif PE tanısı konuldu (Tablo 11).

Tablo 8. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Bulguları	PE (+)	PE (-)	P değeri
	ortalama (%95 GA)	ortalama (%95 GA)	
D-dimer (ug/ml)	9.13 (6.63-13.63)	3.96 (2.98-4.94)	<0,001
BNP (pg/ml)	225.62 (122.86-328.77)	416.19 (250.21-582.16)	0,560

PE: Pulmoner emboli, %95 GA:%95 güven aralığı

Tablo 9. EKG Bulguları

EKG Bulgusu	PE (+) n, (%)	PE (-) n, (%)	P değeri
S1Q3T3	8 (%21.62)	15 (%12.29)	0,252
Sinüs taşikardisi	23 (%62.16)	42 (%34.42)	0,005
ST-T değişiklikleri	14 (%37.83)	50 (%40.98)	0,880
Sağ dal bloğu	2 (%5.40)	10 (%8.19)	0,734

PE: Pulmoner emboli, %95 GA:%95 güven aralığı

Tablo 10. Röntgen Bulguları

Röntgen Bulgusu	PE (+) n, (%)	PE (-) n, (%)	P değeri
Plevral effüzyon	13(%35.13)	57 (%46.72)	0,078
Medisten genişliği	14 (%37.83)	25(%20.49)	0,111
Hampton hörgücü	2 (%5.40)	-	0,104
Westermark bulgusu	2 (%5.40)	-	0,063

PE: Pulmoner emboli

Tablo 11. Pulmoner Emboli BT bulguları

PE (+)	n %	Toplam
Masif PE	4 (%10.81)	4
Sağ ana PE	1 (%2.70)	1
Sol ana PE	1 (%2.70)	1
Sağ segmenter PE	22 (%59.45)	22
Sol segmenter PE	27 (%72.87)	27

PE: Pulmoner emboli, BT: Bilgisayarlı tomografi

PE saptanan hastalarda ortalama ETCO₂, bohr eşitliği ve CO₂ gradiyenti sırasıyla 16.27 (%95 GA 14.52-18.03), 0.48 (%95 GA 0.43-0.53) ve 1.10 (%95 GA 0.83-1.37) olarak bulunurken, PE saptanmayan hastalarda ise yine sırasıyla 21.57 (%95 GA 20.52-22.63), 0.35 (%95 GA 0.32-0.38) ve 0.76 (%95 GA 0.66-0.86) olarak bulundu (Tablo 12.).

PE tanısında etkili olabilecek değişkenler için her iki grup arasında yapılan hipotez testinde anlamlı bulunan değişkenler ETCO₂, bohr eşitliği, CO₂ gradiyenti, D-dimer, nabız ve Wells klinik olasılık skoru ile lojistik regresyon analizi yapıldı. PE tanısı için etkili faktör olarak D-dimer [Exp beta=1,032 (%95 GA 1,014-1,154), p=0,017] ve Wells skoru [Exp beta=2,435 (%95 GA 1,079-5,498), p=0,032] bulundu (Tablo 13.).

Tablo 12. End-TidalCO₂, CO₂ Gradienti ve , Bohr Eşitliği sonuçları

Değişken	PE (+)	PE(-)	P değeri
	ortalama (%95 GA)	ortalama (%95 GA)	
End-TidalCO ₂ ,	16.27 (14.52-18.03)	21.57 (20.52-22.63)	<0,001
CO ₂ Gradienti,	1.10 (0.83-1.37)	0.66 (0.56-0.75)	<0,001
Bohr Eşitliği,	0.48 (0.43-0.53)	0.35 (0.32-0.38)	<0,001

PE: Pulmoner emboli, %95 GA:%95 güven aralığı

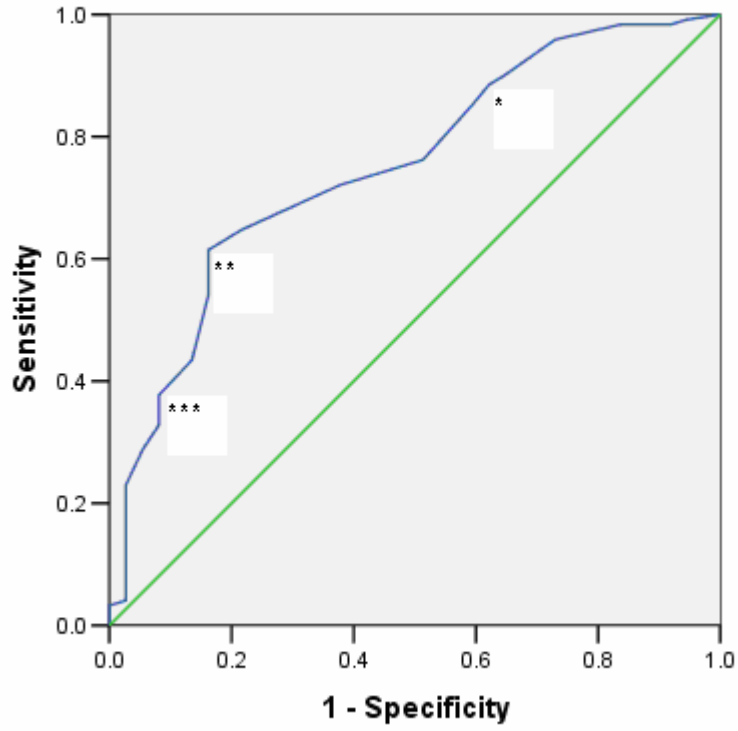
Tablo 13. Değişkenlere göre lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1								
etCO ₂	-,037	,054	,452	1	,501	,964	,867	1,072
bohr	5,372	3,573	2,261	1	,133	215,241	,196	236576,9
co2gradienti	-,299	,715	,175	1	,676	,742	,183	3,013
wells	,890	,416	4,588	1	,032	2,435	1,079	5,498
nabiz	,006	,010	,344	1	,558	1,006	,986	1,026
Ddimer	,079	,033	5,699	1	,017	1,082	1,014	1,154
Constant	-5,415	2,430	4,966	1	,026	,004		

Observed		Predicted			
		pulmonerenboli		Percentage Correct	
		yok	var		
Step 1	pulmonerenboli	yok	114	8	93,4
		var	24	13	35,1
Overall Percentage					79,9

ETCO₂, bohr eşitliği ve CO₂ gradiyenti ile ilgili ROC eğrileri çizildi. ETCO₂ için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değeri, 0.751(%95 GA 0.663-0.838), Bohr eşitliği için 0.738 (%95 GA 0.651-0.824), CO₂ gradiyenti için 0.738 (%95 GA 0.651-0.824) olarak bulundu (Şekil 2., Şekil 3. ve Şekil 4.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

	Sensitivite	Spesifite %
*ETCO ₂ :15.50	%85.2	%40.5
** ETCO ₂ :19.50	%61.5	%83.8
*** ETCO ₂ :23.50	%37.7	%90.2

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): etCO2

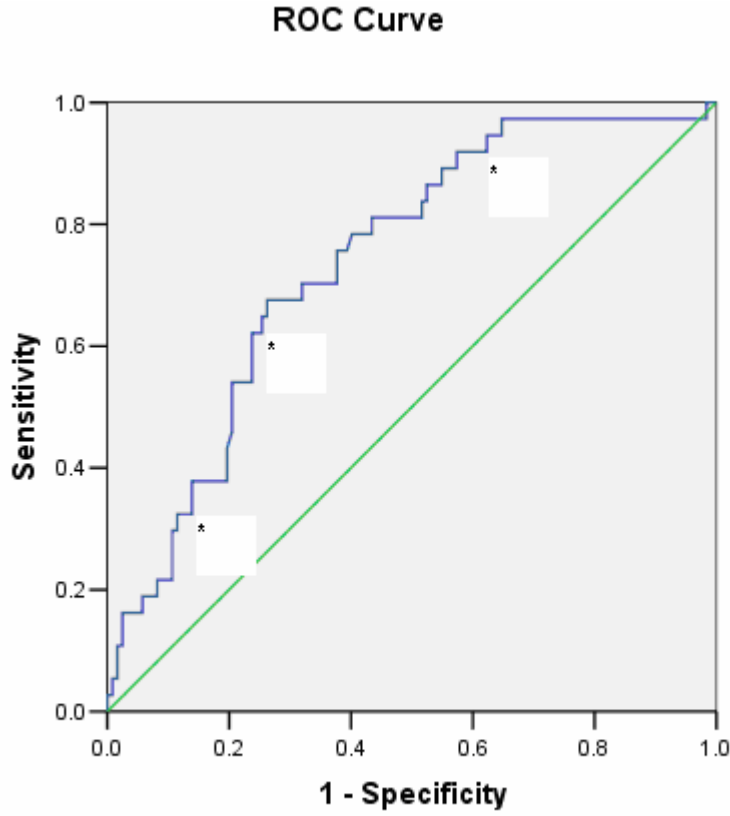
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,751	,045	,000	,663	,838

The test result variable(s): etCO2 has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Şekil 2. ETCO₂ ROC Eğrisi ve Analizi



Diagonal segments are produced by ties.

	Sensitivite	Spesifite %
*Bohr eşitliği:0.344	%89.2	%45.1
** Bohr eşitliği:0.452	%59.5	%76.2
*** Bohr eşitliği:0.505	%37.8	%81.1

Area Under the Curve

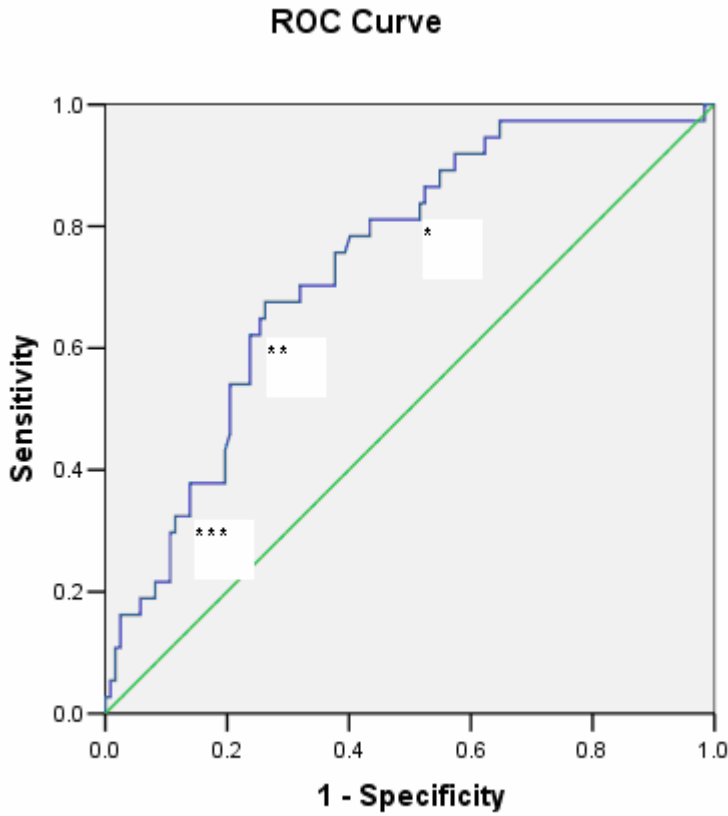
Test Result Variable(s): bohr

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,738	,044	,000	,651	,824

The test result variable(s): bohr has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

- a. Under the nonparametric assumption
- b. Null hypothesis: true area = 0.5

Şekil 3. Bohr eşitliği ROC Eğrisi ve Analizi



Diagonal segments are produced by ties.

	Sensitivite	Spesifite %
* CO ₂ gradiyenti:0.552	%81.1	%48.4
** CO ₂ gradiyenti:0.826	%59.5	%76.2
*** CO ₂ gradiyenti:1.100	%32.4	%86.1

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): co2gradianti

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,738	,044	,000	,651	,824

The test result variable(s): co2gradianti has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Şekil-4. CO₂ Gradiyenti ROC Eğrisi ve Analizi

ETCO₂ bohr eşitliği ve CO₂ gradiyentinin ROC eğrisinde eşitli değerlerde sensitivite ve spesifite için kesim değerlerine bakıldı. ETCO₂ değeri 15.50 olduğunda sensitivite %85.2, spesifite %40.5, ETCO₂ değeri 23.50 olduğunda ise sensitivite %37.7, spesifite %90.2 olarak saptandı. Bohr eşitliği 0.344 olduğunda sensitivite %89.2, spesifite %45.1, 0.505 olduğunda ise sensitivite %37.8, spesifite %81.1 olarak saptandı. CO₂ gradiyenti ise 0.552 olduğunda sensitivite %81.1, spesifite %48.4, 1.100 olduğunda ise sensitivite %32.4 spesifite %86.1 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada acil servise PE şüphesi ile başvuran hastalarda, kolay, erişilebilir ve yatak başı kullanılabilen bir tetkik olan non-invaziv ETCO₂ ölçümünün PE için tanısal değeri araştırıldı. Bu çalışma neticesinde, PE şüphesi ile acil servise başvuran hastalarda non-invaziv ETCO₂ nin PE tanısında anlamlı olmadığı sonucuna varıldı.

Yoon ve arkadaşlarının 102 hasta üzerinde Geneva olasılık skorlamasını kullanarak yaptığı çalışmada 11 hastada PE tespit edilmiş olup prevalansı %10.8 bulunmuştur (19). Sanchez ve arkadaşlarının 270 hasta üzerinde Wicki olasılık skorlamasını kullanarak yaptığı çalışmada ise 108 (%40.0) hastada PE saptamışlardır (21). Verschuren ve arkadaşlarının 205 hastada revize Geneva olasılık skorunu kullanarak yaptıkları çalışmada PE sıklığı %33 olarak bulunmuştur (140). Rodger ve arkadaşlarının 246 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 49 (%19.9) hastaya PE tanısı konulmuştur (22). Kline ve arkadaşlarının 380 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise 64 (%16.8) hastada PE saptanmıştır (141). Bu çalışmada ise 159 hastada Wells olasılık skorlaması kullanılmış olup 37 (%23.3) hastada PE saptanmıştır. Bu çalışmada saptanan PE prevalansı, literatürde saptanan ortalama PE prevalans oranlarına benzemektedir. Ayrıca, diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada daha kolay ve pratik olduğu düşünülen Wells olasılık skorlaması kullanılmıştır. Yapılan retrospektif bir çalışmada Wells olasılık skorunun Geneva olasılık skoruna göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (84).

Yoon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaş 66, kadınların oranı %54.90 olarak saptanmıştır. Sanchez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaş 62, kadınların oranı ise %62.96 olarak bulunmuştur. Hogg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama yaş 38.3, kadınların oranı ise %51.1 olarak bulunmuştur (20). Bu çalışmada ise ortalama yaş 58.68, kadınların oranı %53.45 olarak bulunmuştur. Yaş ortalaması ve kadın popülasyonunun oranı literatürdeki oranlara benzemektedir.

Yoon ve arkadaşlarının çalışmasında en fazla görülen semptomlar dispne (%63.7) ve göğüs ağrısı (%19.9) olarak saptanmıştır. Sanchez ve arkadaşlarının çalışmasında ise en fazla görülen semptomlar dispne(%81) ve göğüs ağrısı(% 57) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ise en fazla görülen semptomlar dispne (%83.6) ve çarpıntı (50.3) olup diğer çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yoon ve arkadaşlarının çalışmasında malignite oranı %7.8 olarak bildirilmiştir. Sanchez ve arkadaşlarının çalışmasında malignite oranı %22 olarak saptanmıştır. Hogg ve arkadaşlarının çalışmasında ise malignite oranı %1.4 olarak bulunmuştur Verschuren ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise malignite oranı %6,6 olarak bildirilmiştir (142). Yine Kline ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise malignite oranı %13.73 olarak

bildirilmiştir (143). Ancak bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak malignite oranı %34.59 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalara göre bu çalışmadaki malignite oranlarının yüksek olmasının sebebi bu çalışmanın yapıldığı hastanenin, onkoloji hastalarının tanı ve tedavi amacıyla çok sık başvurduğu bölgedeki tek donanımlı 3.basamak hastane olması olabilir.

Yoon ve arkadaşlarının çalışmasında PE'ye bağlı mortalite oranı %1.96 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ise PE mortalite oranı %16.21 olarak saptanmıştır. Mortalite oranının yüksek olmasının sebebi daha öncede belirtildiği gibi çalışmanın yapıldığı hastanenin onkoloji hastalarının çok sık ziyaret ettiği bir hastane olması ve çevre hastanelerden klinik durumu kötü olan hastaların sürekli sevk edilmesi olabilir.

Yoon ve arkadaşlarının çalışmasında tek başına AÖBF ve AÖBF ile D-dimer testinin korelasyonunun PE performansı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tek başına AÖBF değerinin 0.2 veya üzerinde olmasının sensitivitesi %100, spesifitesi %65 ve yanlış negatiflik oranı %0 olarak bildirilmiştir. D-dimer ile AÖBF korelasyonu sonucu sensitivite %100, spesifite %78 ve yanlış negatiflik oranı %0 olarak bulunmuştur. Sanchez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise AÖBF'nin cut-off değeri 0.15 olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada, AÖBF<0.15 olduğunda PE'nin dışlanma sensitivitesi %68.5, spesifitesi %81.5, negatif prediktif değeri %79.5 ve pozitif prediktif değeri %71.1 olarak saptanmıştır. Yine, Verschuren ve arkadaşlarının AÖBF'nin cut-off değeri 0.15 olarak alındığı çalışmada, AÖBF<0.15 olduğunda PE'nin dışlanma sensitivitesi %96, spesifitesi %26 olarak bulunmuştur. Rodger ve arkadaşlarının çalışmasında tek başına AÖBF <0.15 değerinin PE'yi dışlamada sensitivitesi %79.5, negatif prediktif değeri %90.7 ve spesifitesi %70.3 olarak saptanmıştır. Negatif D-dimer ile AÖBF <0.15 değeri kombinasyonunda PE'yi dışlamada sensitivitesi %97.8, negatif prediktif değeri %98.0 ve spesifitesi %38.0 olarak bulunmuştur. Kline ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise tespit ettikleri 64 PE olgusunun tek başına AÖBF sonuçlarına göre PE için sensitivitesi %67.2, spesifitesi %76.3 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ise ortalama Bohr eşitliği; PE saptanan grupta 0.48, PE saptanmayan grupta ise 0.35 olarak hesaplanmıştır. Bohr eşitliği ile hesaplanan AÖBF değeri literatürde sınır değeri olarak kabul edilen sınırların çok üzerindedir. Hatta az sayıda ölçümde sınır değerine yakın sonuçlar elde edilmiştir. Bu farkla ilgili en önemli faktörün hasta seçimi ve ölçüm tekniği farklılığı olduğunu düşünmekteyiz. Yoon ve arkadaşlarının çalışmasında, semptomları son 24 saatte başlayan hastalar çalışmaya dahil edilirken, bu çalışmada son 48 saat içinde semptomları başlayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu da ölçüm sonuçlarını etkilemiş olabilir. Ayrıca diğer çalışmalarda ETCO₂ ölçümü için sidestream teknik kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise mainstream teknik ile ölçüm yapılmıştır. Sidestream ölçüm tekniğinde, CO₂

hava örnekleme kataterlerinde biriktiğinde kapnometri tarafından ölçülen ETCO₂ değerinin artmasına neden olabilir. Mainstream ölçüm tekniğinde doğrudan havayolundan, gerçek zamanlı ve diğer gazlarla karışmadan ölçüm yapılmaktadır. Her iki ölçüm tekniği arasındaki farktan dolayı sonuçlar etkilenmiş olabilir.

Diğer çalışmalarda ETCO₂ ve Bohr eşitliği D-dimer ile kombine kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda lojistik regresyon analizi ve ROC eğrisi analizi sonucunda ETCO₂ ve bohr eşitliğinin tanısal değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için D-dimer korelasyonuna gerek görülmemiştir.

Literatürde CO₂ gradiyenti ile ilgili çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak CO₂ gradiyenti hesaplanmıştır. PE hastalarında daha yüksek CO₂ gradiyenti bulunmasına rağmen, PE için tanısal olmadığı saptanmıştır.

Kısıtlılıklar

Çalışma öncesi örnek büyüklüğü tahmini için güç analizi yapılmamıştır. Ayrıca çalışma popülasyonunda PE tanısı alan hasta sayısının göreceli olarak az olması ayrı bir kısıtlılıktır. Çalışma öncesi, 4 gruba ayrılan hastalarda beklendiği gibi yüksek riskli grupta, diğer gruplara göre daha fazla sayıda PE hastası saptandı. Ayrıca, çalışmaya alınan hastalar içerisinde malignitesi olan hastaların göreceli olarak fazla olması sonuçları etkilemiş olabilir.

SONUÇLAR

Sonuç olarak; PE mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir tıbbi acil durumdur. Bu hastalıkta erken tanı ve tedavi hayati önem arz etmektedir. BT anjiografinin her merkezde olmaması ve radyasyon maruziyeti, kontrast madde ile ilişkili yan etkilerinin olması, V/Q sintigrafisinin acil serviste kullanımının kısıtlı olması ve erişilebilirliğinin güç olması nedeniyle, kolay ve yatak başı kullanılabilen non-invaziv ETCO₂'nin PE'de tanısal değeri araştırılmış, ancak tanısal değerinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuç daha önce yapılmış benzer birkaç çalışmanın sonuçlarından farklılık göstermektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

GİRİŞ

Pulmoner emboli (PE), mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan, semptomlarının ve klinik bulgularının çeşitli olması nedeniyle zor tanınan bir sağlık sorunudur. Erken tanı ve tedavi prognozu etkilemektedir. ETCO₂ ölçümü ve alveoler ölü boşluk fraksiyonu (AÖBF) hesaplaması ile PE'de gelişen ventilasyon ve perfüzyon bozukluğunun belirlenmesinin PE tanısındaki yeri araştırılmaktadır.

AMAÇ

Acil servise başvuran PE şüpheli hastalarda non-invaziv ETCO₂ ölçümünün tanısal değerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalara Wells olasılık skorlaması ve D-dimer sonucuna göre tanı çalışmaları yapıldı. Ayrıca mainstream ölçüm yöntemi ile noninvaziv olarak bütün hastaların ETCO₂ değerleri saptandı. Ayrıca Bohr eşitliği ve CO₂ gradiyenti hesaplandı. PE olan ve olmayan grupların klinik, laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. PE tanısında etkili faktörler ile lojistik regresyon analizi yapıldı. ETCO₂, Bohr eşitliği ve CO₂ gradiyentinin tanısal değeri için ROC eğrisi çizildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 159 hastanın 37(%23.3) tanesinde PE tespit edildi. Hastaların ortalama yaşı 58.68 ve %53.5'i kadındı. Ortalama ETCO₂, Bohr eşitliği ve CO₂ gradiyenti PE saptanan hastalarda sırasıyla 16.27, 0.48 ve 1.10; PE saptanmayanlarda 21.57, 0.35 ve 0.66 olarak bulundu. Lojistik regresyon analizinde ETCO₂, Bohr eşitliği ve CO₂ gradiyenti PE tanısı için etkisiz bulundu. PE tanısı için ETCO₂, Bohr eşitliği ve CO₂ gradiyentinin ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) sırasıyla 0.751, 0.738 ve 0.738 olarak bulundu.

SONUÇ

Acil servise başvuran PE şüpheli hastalarda non-invaziv ETCO₂ ölçümünün PE için tanısal değeri anlamlı bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: acil servis, pulmoner emboli, end-Tidal karbondioksit, bohr eşitliği, karbondioksit gradiyenti.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Pulmonary embolism (PE) has high morbidity and mortality rates, and is difficult to diagnose due to nonspecific presenting symptoms and clinical findings. Early diagnosis and treatment have impact on the prognosis. In our study, the role of ETCO₂ measurement and alveolar dead space fraction size (ADSF) estimation were evaluated to determine the ventilation-perfusion defect in PE for the diagnosis of PE.

OBJECTIVE

Our objective was to evaluate diagnostic accuracy of non-invasive ETCO₂ measurement in emergency department (ED) patients with suspected PE.

METHODS

Diagnostic tests were performed in consequence of Wells score and D-dimer test. Moreover all patients' ETCO₂ measurements were performed using non-invasive mainstream method. Bohr equality and CO₂ gradient was also calculated. Clinical and laboratory findings were compared for patients with and without PE. Logistic regression analysis was performed for factors in PE diagnosis. ROC curve analysis was used to determine diagnostic accuracy of ETCO₂, Bohr equality and CO₂ gradient.

RESULTS

Of 159 patients studied, PE was diagnosed in 37 (%23.3). The median age was 58.68 with %53.5 female. Mean ETCO₂, Bohr equality and CO₂ gradient were found in patients with PE 16.27, 0.48 and 1.10; without PE 21.57, 0.35 and 0.66 respectively. Logistic regression analysis determined ETCO₂, Bohr equality and CO₂ gradient ineffective. The AUC for PE was 0.751, 0.738 and 0.738 for ETCO₂, Bohr equality and CO₂ gradient respectively.

CONCLUSION

Measurement of non-invasive ETCO₂ did not have diagnostic value in ED patients with suspected PE

Key words: emergency department, pulmonary embolism, end tidal carbondioxide, bohr equality, carbondioxide gradient

KAYNAKLAR

1. Owings JT, Kraut E, Battistella F, Cornelius JT, O'Malley R. Timing of the occurrence of pulmonary embolism in trauma patients. *Arch Surg.* 1997 Aug;132(8):862-6; discussion 6-7.
2. Kakkar N, Vasishta RK. Pulmonary embolism in medical patients: an autopsy-based study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008 Apr;14(2):159-67.
3. Lankeit M, Konstantinides S. Thrombolysis for pulmonary embolism: Past, present and future. *Thromb Haemost.* 2010 May;103(5):877-83.
4. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest.* 2002 Oct;122(4):1440-56.
5. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 1992 Feb;85(2):462-8.
6. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, Gefter WB, Gottschalk A, Mayo JR, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2007 Nov;245(2):315-29.
7. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmüller F, Costello P, Goldhaber SZ, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA.* 2005 Apr 27;293(16):2012-7.
8. Fields JM, Goyal M. Venothromboembolism. *Emerg Med Clin North Am.* 2008 Aug;26(3):649-83, viii.
9. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med.* 2006 Dec;119(12):1048-55.
10. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax.* 2003 Jun;58(6):470-83.
11. 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 Dec 15;129(12):997-1005.
12. 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 Feb 7;144(3):165-71.

13. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med.* 2001 Jan 8;161(1):92-7.
14. Gravenstein J, Paulus D, Hayes T. Clinical indications. In: Gravenstein JS, Paulus DA, Hayes TJ, eds *Capnography in clinical practice* Stoneham, MA: Butterworth. 1989:43–9.
15. Sanders AB. Capnometry in emergency medicine. *Ann Emerg Med.* 1989 Dec;18(12):1287-90.
16. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S729-67.
17. Davis DP, Patel RJ. Noninvasive capnometry for continuous monitoring of mental status: a tale of 2 patients. *Am J Emerg Med.* 2006 Oct;24(6):752-4.
18. Corbo J, Bijur P, Lahn M, Gallagher EJ. Concordance between capnography and arterial blood gas measurements of carbon dioxide in acute asthma. *Ann Emerg Med.* 2005 Oct;46(4):323-7.
19. Yoon YH, Lee SW, Jung DM, Moon SW, Horn JK, Hong YS. The additional use of end-tidal alveolar dead space fraction following D-dimer test to improve diagnostic accuracy for pulmonary embolism in the emergency department. *Emerg Med J.* 2010 Sep;27(9):663-7.
20. Hogg K, Dawson D, Tabor T, Tabor B, Mackway-Jones K. Respiratory dead space measurement in the investigation of pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2195-202.
21. Sanchez O, Wermert D, Faisy C, Revel MP, Diehl JL, Sors H, et al. Clinical probability and alveolar dead space measurement for suspected pulmonary embolism in patients with an abnormal D-dimer test result. *J Thromb Haemost.* 2006 Jul;4(7):1517-22.
22. Rodger MA, Jones G, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Bredeson CN, et al. Steady-state end-tidal alveolar dead space fraction and D-dimer: bedside tests to exclude pulmonary embolism. *Chest.* 2001 Jul;120(1):115-9.
23. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000 May;83(5):657-60.
24. CF F. Venous thrombosis and pulmonary embolism. In: Marx J, editor *Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice* 5th ed. 2002:1210- 34.

25. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I4-8.
26. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation*. 1996 Jun 15;93(12):2212-45.
27. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002 Mar;121(3):877-905.
28. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991 May;151(5):933-8.
29. Moser KM. Fatal pulmonary embolism: old pitfalls, new challenges. *Mayo Clin Proc*. 1995 May;70(5):501-2.
30. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.
31. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1992 May 7;326(19):1240-5.
32. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*. 1998 Feb 11;279(6):458-62.
33. S.Ozsu, T.Ozlu, Y.Bulbul. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. . *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009;57(4):466-82.
34. S.Metintaş. Venöz trombüs ve pulmoner tromboemboli epidemiyolojisi. Metintaş M (editör) *Pulmoner tromboemboliEskişehir: Metin Ofset*. 2002:3-15.
35. Santos LJ, Varon J, Pic-Aluas L, Combs AH. Practical uses of end-tidal carbon dioxide monitoring in the emergency department. *J Emerg Med*. 1994 Sep-Oct;12(5):633-44.
36. Bhende MS, LaCovey DC. End-tidal carbon dioxide monitoring in the prehospital setting. *Prehosp Emerg Care*. 2001 Apr-Jun;5(2):208-13.
37. Guidelines for the transport of the critically ill adult. The Intensive Care Society www.wicsacuk/downloads/icstransport2002mempdf. 2002.

38. Cummins RO, Hazinski MF. Guidelines based on the principle "first, do no harm" : new guidelines on tracheal tube confirmation and prevention of dislodgment. *Circulation*. 2000 Aug 22;102(8 Suppl):I380-4.
39. American College of Emergency Physicians. Verification of endotracheal tube placement: policy statement. 2001; Available at: <http://www.acep.org/clinical&praticemangement.VerificationofEndotrachealTubePlacement4/27/2011>.
40. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 6: advanced cardiovascular life support. Section 1: introduction to ACLS 2000. Overview of recommended changes in ACLS from the guidelines 2000 conference. The American heart association in collaboration with the international liaison committee on resuscitation. *Circulation* 2000;102(Suppl 1):1-86.
41. 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 Jan;91(1):187-95.
42. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999 Oct;116(4):903-8.
43. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med*. 1989 Apr;82(4):203-5.
44. Torbicki A, Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A, et al. Task Force Report
Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2000;21:1301–36.
45. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest*. 1992 Apr;101(4 Suppl):163S-71S.
46. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003 Dec 2;108(22):2726-9.
47. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest*. 2006 Jan;129(1):192-7.
48. Markel A, Meissner M, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE, Jr. Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombus extension. *Int Angiol*. 2003 Dec;22(4):376-82.

49. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002 May 27;162(10):1182-9.
50. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002 Jun 10;162(11):1245-8.
51. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008 Mar 6;358(10):1037-52.
52. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost.* 1999 Aug;82(2):610-9.
53. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med.* 1999 Mar 8;159(5):445-53.
54. Donati M. Cancer and thrombosis. *Hemostasis.* 1994;24:128-31.
55. Merli GJ. Update. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism prophylaxis in orthopedic surgery. *Med Clin North Am.* 1993 Mar;77(2):397-411.
56. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2005 Jun;3(6):1187-94.
57. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, Guedes RA, Santos AB, de Moura SS, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2576-80.
58. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004 May 10;164(9):963-8.
59. Akgun M, Meral M, Onbas O, Araz O, Koplay M, Aslan S, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with COPD exacerbation with or without venous thromboembolism. *Respiration.* 2006;73(4):428-33.
60. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med.* 2006 Mar 21;144(6):390-6.
61. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest.* 2005 Nov;128(5):3568-71.

62. Joffe H, Goldhaber S. Hypercoagulable states and other risk factors for venous thromboembolism. Dalen EJ, editor. *Venous Thromboembolism*. New York, Marcel Dekker. 2003, 11-21.
63. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica*. 1999 May;84(5):437-45.
64. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Oct;32(7):694-9.
65. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med*. 2004 Jan 26;164(2):190-4.
66. 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 Feb 27;166(4):458-64.
67. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, Ghirardi R, Pinzi C, Scarduelli C. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. *Intern Emerg Med*. 2008 Dec;3(4):325-30.
68. Menaker J, Stein DM, Scalea TM. Incidence of early pulmonary embolism after injury. *J Trauma*. 2007 Sep;63(3):620-4.
69. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet*. 1997 Jan 11;349(9045):83-8.
70. 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 Apr 6;332(14):912-7.
71. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):e28-32.
72. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005 Sep;118(9):978-80.
73. Chee YL, Watson HG. Air travel and thrombosis. *Br J Haematol*. 2005 Sep;130(5):671-80.

74. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2003 Mar;89(3):493-8.
75. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. [Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism]. *Arch Bronconeumol.* 2004 Dec;40(12):580-94.
76. Paterson DI, Schwartzman K. Strategies incorporating spiral CT for the diagnosis of acute pulmonary embolism: a cost-effectiveness analysis. *Chest.* 2001 Jun;119(6):1791-800.
77. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, Butcher MS. Cost-effectiveness of currently accepted strategies for pulmonary embolism diagnosis. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(1):15-23.
78. Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. *Natl Health Stat Report.* 2008 Aug 6(7):1-38.
79. Manganelli D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism. Doubts and certainties. *Chest.* 1995 Jan;107(1 Suppl):25S-32S.
80. Kline JA, Hernandez-Nino J, Jones AE, Rose GA, Norton HJ, Camargo CA, Jr. Prospective study of the clinical features and outcomes of emergency department patients with delayed diagnosis of pulmonary embolism. *Acad Emerg Med.* 2007 Jul;14(7):592-8.
81. Courtney DM, Kline JA. Identification of prearrest clinical factors associated with outpatient fatal pulmonary embolism. *Acad Emerg Med.* 2001 Dec;8(12):1136-42.
82. Marine JE, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism presenting as seizures. *Chest.* 1997 Sep;112(3):840-2.
83. Righini M, Bounameaux H. External validation and comparison of recently described prediction rules for suspected pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2004 Sep;10(5):345-9.
84. Moores LK, Collen JF, Woods KM, Shorr AF. Practical utility of clinical prediction rules for suspected acute pulmonary embolism in a large academic institution. *Thromb Res.* 2004;113(1):1-6.
85. Miniati M, Bottai M, Monti S. Comparison of 3 clinical models for predicting the probability of pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore).* 2005 Mar;84(2):107-14.
86. Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, Roy PM, Gourdier AL, Cornuz J, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med.* 2002 Sep;113(4):269-75.

87. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991 Sep;100(3):598-603.
88. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):864-71.
89. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology*. 1993 Oct;189(1):133-6.
90. Punukollu G, Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA. Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2005 Aug 1;96(3):450-2.
91. Richman PB, Loutfi H, Lester SJ, Cambell P, Matthews J, Friese J, et al. Electrocardiographic findings in Emergency Department patients with pulmonary embolism. *J Emerg Med*. 2004 Aug;27(2):121-6.
92. Toosi MS, Merlino JD, Leeper KV. Electrocardiographic score and short-term outcomes of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2007 Oct 1;100(7):1172-6.
93. Kline J. Pulmonary Embolism. Tintinli JE editör. emergency medicine a comprehensive study guide sixth edition. McGraw-Hill, chapter:56, page:386-394.
94. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b2990.
95. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005 Jul 30;331(7511):259.
96. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2002 Apr 8;162(7):747-56.
97. Kline JA. New diagnostic tests for pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2000 Sep;36(3):280-1.
98. Patel MM, Rayburn DB, Browning JA, Kline JA. Neural network analysis of the volumetric capnogram to detect pulmonary embolism. *Chest*. 1999 Nov;116(5):1325-32.
99. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and

the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad Emerg Med*. 2005 Jul;12(7):587-93.

100. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee; Clinical Policies Subcommittee on Suspected Pulmonary Embolism. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2003;41:257-70.

101. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet*. 1999 Jan 16;353(9148):190-5.

102. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan;5(1):4-9.

103. Couturaud F, Kearon C, Bates SM, Ginsberg JS. Decrease in sensitivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002 Apr;13(3):241-6.

104. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2005 Jun;3(6):1239-42.

105. Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Jun;53(6):1039-45.

106. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem*. 2005 May;51(5):825-9.

107. 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 Mar;246(3):941-6.

108. Anderson DR, Barnes DC. Computerized tomographic pulmonary angiography versus ventilation perfusion lung scanning for the diagnosis of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Sep;15(5):425-9.

109. Stein EG, Haramati LB, Bellin E, Ashton L, Mitsopoulos G, Schoenfeld A, et al. Radiation exposure from medical imaging in patients with chronic and recurrent conditions. *J Am Coll Radiol*. 2010 May;7(5):351-9.

110. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2277-84.

111. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, Ross JS, Chen J, Ting HH, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):849-57.
112. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA*. 1990 May 23-30;263(20):2753-9.
113. Sasahara AA, Stein M, Simon M, Littmann D. Pulmonary Angiography in the Diagnosis of Thromboembolic Disease. *N Engl J Med*. 1964 May 21;270:1075-81.
114. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*. 1999 Mar;210(3):689-91.
115. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med*. 2003 Mar;24(1):13-28.
116. Borloz MP, Frohna WJ, Phillips CA, Antonis MS. Emergency department focused bedside echocardiography in massive pulmonary embolism. *J Emerg Med*. 2011 Dec;41(6):658-60.
117. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Chlebus M, Miskiewicz ZC, Jedrusik P. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 1995 Apr;16(4):534-8.
118. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*. 2001 Jun;85(6):628-34.
119. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology*. 1999 Feb;210(2):353-9.
120. Meaney JF, Weg JG, Chenevert TL, Stafford-Johnson D, Hamilton BH, Prince MR. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med*. 1997 May 15;336(20):1422-7.
121. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique--comparison with pulmonary angiography. *Radiology*. 1992 Nov;185(2):381-7.
122. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, Foley WD, Lipchik RJ, Crain MR, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Jun;164(6):1369-74.

123. Weir ID, Drescher F, Cousin D, Fraser ET, Lee R, Berman L, et al. Trends in use and yield of chest computed tomography with angiography for diagnosis of pulmonary embolism in a Connecticut hospital emergency department. *Conn Med*. 2010 Jan;74(1):5-9.
124. Costantino MM, Randall G, Gosselin M, Brandt M, Spinning K, Vegas CD. CT angiography in the evaluation of acute pulmonary embolus. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Aug;191(2):471-4.
125. Mitchell AM, Kline JA. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Haemost*. 2007 Jan;5(1):50-4.
126. Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med*. 2009 Dec 14;169(22):2071-7.
127. 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 Jun 1;354(22):2317-27.
128. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000 Feb 1;132(3):227-32.
129. Ruiz Y, Caballero P, Caniego JL, Frieria A, Olivera MJ, Tagarro D, et al. Prospective comparison of helical CT with angiography in pulmonary embolism: global and selective vascular territory analysis. Interobserver agreement. *Eur Radiol*. 2003 Apr;13(4):823-9.
130. Schoepf UJ, Costello P. Multidetector-row CT imaging of pulmonary embolism. *Semin Roentgenol*. 2003 Apr;38(2):106-14.
131. Sharma V, Koczka C, Fischer C. Underutilization of evidence-based strategies in the diagnosis and treatment of venous thromboembolism among trainees. *J Hosp Med*. 2010 Jan;5(1):E26-30.
132. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2004 Aug;2(8):1247-55.
133. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost*. 2008 May;6(5):772-80.

134. Dachs RJ, Kulkarni D, Higgins GL, 3rd. The Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria rule in a community hospital ED: a retrospective study of its potential utility. *Am J Emerg Med.* 2011 Nov;29(9):1023-7.
135. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S.
136. Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction: pro. *Arch Intern Med.* 2005 Oct 24;165(19):2197-9; discussion 204-5.
137. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Apr;31(5):1057-63.
138. Wells PS, Forge MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2003 Apr 28;163(8):917-20.
139. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):257S-98S.
140. Verschuren F, Sanchez O, Righini M, Heinonen E, Le Gal G, Meyer G, et al. Volumetric or time-based capnography for excluding pulmonary embolism in outpatients? *J Thromb Haemost.* 2010 Jan;8(1):60-7.
141. Kline JA, Israel EG, Michelson EA, O'Neil BJ, Plewa MC, Portelli DC. Diagnostic accuracy of a bedside D-dimer assay and alveolar dead-space measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism: a multicenter study. *JAMA.* 2001 Feb 14;285(6):761-8.
142. Verschuren F, Liistro G, Coffeng R, Thys F, Roeseler J, Zech F, et al. Volumetric capnography as a screening test for pulmonary embolism in the emergency department. *Chest.* 2004 Mar;125(3):841-50.
143. Kline JA, Hogg MM, Courtney DM, Miller CD, Jones AE, Smithline HA, et al. D-dimer and exhaled CO₂/O₂ to detect segmental pulmonary embolism in moderate-risk patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Sep 1;182(5):669-75.