



T.C.  
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PULMONER EMBOLİ TANISINDA VE HASTALIĞIN  
AĞIRLIĞININ DEĞERLENDİRMESİNDE EKSPİRASYON  
HAVASINDA END-TİDAL KARBONDİOKSİT ÖLÇÜMÜ**

DR. EBRU KULUCAN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PULMONER EMBOLİ TANISINDA VE HASTALIĞIN  
AĞIRLIĞININ DEĞERLENDİRMESİNDE EKSPİRASYON  
HAVASINDA END-TİDAL KARBONDİOKSİT ÖLÇÜMÜ**

DR. EBRU KULUCAN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. ATILLA GÜVEN ATICI

SAMSUN-2023

## **BEYAN**

“Pulmoner emboli tanısında ve hastalığın ağırlığının değerlendirmesinde ekspirasyon havasında end-tidal karbondioksit ölçümü” isimli tez çalışmasının bana ait bir çalışma olduğunu, başka herhangi bir çalışmadan kopyalamadığını, tezin planlamasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, tezde geçen bütün bilgileri etik ve akademik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine eklediğimi, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



## ÖZET

**Amaç:** Pulmoner emboli (PE) halen tüm dünyada önde gelen kardiyovasküler ölüm sebeplerinden birisidir. PE klinik semptomlarındaki değişkenlikler nedeniyle hastalığın tanı aşamasında zorluklar yaşanabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda kapnografi ile End-Tidal Karbondioksit (ETCO<sub>2</sub>) düzeyi ölçümü ile hesaplanan alveoler ölü boşluk indekslerinin (PCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradienti ve AVDSf: Alveoler ölü boşluk fraksiyonu) PE tanısının doğrulanması veya tanının dışlanması konusunda pratik ve destekleyici bir yöntem olduğu bildirilmektedir. Biz de çalışmamızda PE şüpheli semptom ve bulguları olan hastalarda kapnografi cihazı ile ekspirasyon havasında ölçülen ETCO<sub>2</sub> ile hesaplanan alveoler ölü boşluk indekslerinin PE tanısındaki yeri ve klinik seyrin takibindeki katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Eylül 2022-Şubat 2023 tarihleri arasında nefes darlığı, taşikardi, hipotansiyon, senkop, göğüs ağrısı gibi PE şüpheli klinik bulgular ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servisi ve yataklı servislerinde değerlendirilen 18 yaşından büyük olan ve aydınlatılmış yazılı onam ile imza veren ardışık tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza gebe hastalar, Tip 2 solunum yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar ve çalışmaya yazılı onam vermeyen hastalar alınmadı. Wells kriterleri ve klinik değerlendirme ile PE şüphesi olan tüm hastalardan rutin olarak yapılan tetkiklere (tam kan sayımı, tam biyokimya, D-dimer, EKG, arter kan gazı, ekokardiyografi, ekstremiteler derin ven doppler ultrasonografi, toraks BT anjiyografi) ek olarak çalışmamızda end-tidal karbondioksit ölçümü için sidestream yöntemi ile çalışan Nelcor marka kapnografi cihazı (Capnostream 35 Portable Respiratory Monitor, USA) ve erişkin karbondioksit nazal basınç kanülü ile (Smart CapnoLine Guardian marka) ekspirasyon havasında ETCO<sub>2</sub> ölçümleri yapıldı. PE tanısı doğrulanan (Grup 1) hastalar (n=50) masif, submasif ve nonmasif emboli grubu olarak 3 sınıfa ayrıldı. PE tanısı dışlanan hastalar (n=50) kontrol grubu (Grup 2) olarak belirlendi. PE tanısı alan hastalara (Grup 1) tanı esnasında (1. gün) ve 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ölçümleri yapıldı ve PCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradienti ve AVDSf gibi indeksler hesaplandı.

**Bulgular:** Araştırmaya PE şüphesi olan 100 hasta dahil edildi. Bu hastaların tamamına BT anjiyografi çekildi ve 50 hasta PE tanısı aldı (Grup 1), diğer 50 hastada

PE ile uyumlu dolun defekti görülmeydi (Grup 2). Hastaların (Grup 1 + Grup 2) %45'i erkek (n=45) %55'i kadın (n=55) ve yaş ortalaması 63±15 olarak bulundu. Tüm hastalarda en sık başvuru semptomları nefes darlığı ve taşikardi idi. Grup 1 + Grup 2 hastalarda en çok görülen ek kronik hastalıklar malignite, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik renal yetmezlik ve konjestif kalp yetmezliği idi. Tüm hastalarda en sık predispozan durum son 1 ay içerisinde geçirilmiş cerrahi ve immobilizasyon olarak görüldü. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların 26'sında DVT tespit edildi. DVT'si olan hastaların 24'ü Grup 1, 2 hasta ise grup 2'deydi. DVT'si olan 26 hastanın 18'inde DVT'ye ait klinik bulgu mevcuttu. PE saptanan grupta (Grup 1); 18 hastada ana pulmoner arterde, 15 hastada lobar dalda, 16 hastada segmental dalda ve 1 hastada subsegmental dalda dolun defekti saptandı. Ortalama PAB; PE saptanan grupta (Grup 1) 31±14 mmHg, PE olmayan grupta (Grup 2) ise 26±12 mmHg olarak bulundu. Başlangıç tedavisi olarak PE grubundaki (Grup 1) hastaların 44'üne DMAH, 6'sına r-tPA başlandı. İdame tedavide ise 33 hastaya DMAH, 15 hastaya vitamin K antagonisti ve 2 hastaya YOAK ilaçlar başlandı. PE olan grupta (Grup 1) 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 22,78 ± 5,14 mmHg, 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 30,87 ± 8,76 mmHg olarak saptandı (p<0,05). PE olan grupta (Grup 1) tanı anındaki PaCO<sub>2</sub> - ETCO<sub>2</sub> gradient ortalaması 11,48 ± 6,95 mmHg; AVDSf ortalaması 310 ± 160 mL olarak saptandı. PE olmayan grupta (Grup 2) 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 31,82 ± 5,58 mmHg; PaCO<sub>2</sub> - ETCO<sub>2</sub> gradient ortalaması 6,5 ± 4,84 mmHg; AVDSf ortalaması 160 ± 110 mL olarak bulundu. PE olan ve olmayan gruplardaki 1. Gün ETCO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> - ETCO<sub>2</sub> gradient ve AVDSf arasında anlamlı fark saptandı (p<0,05). Masif PE grubunda 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 15,66 ± 3,21 mmHg, 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 33,00 ± 4,58 mmHg olarak bulundu (p:0,003). Submasif PE grubunda 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 20,90 ± 4,17 mmHg, 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 27,68 ± 11,65 mmHg olarak bulundu (p:0,036). Nonmasif PE grubunda 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 25,28 ± 4,67 mmHg, 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 33,54 ± 4,07 mmHg olarak bulundu (p<0,05). Grup 1 + Grup 2 hastalarda PE'yi desteklemek ya da dışlamak amacıyla ölçülen ETCO<sub>2</sub> için en iyi cut off (kesme) noktası 26,5 mmHg olarak tespit edildi (%78 sensitivite ve % 86 spesifite). Bu değer için pozitif prediktif değer %84,78 iken negatif prediktif değer %79,63 olarak saptandı (EAA:0,881, p değeri<0,05). ETCO<sub>2</sub> ile D-dimer

kombinasyonu ve ETCO<sub>2</sub> ile Wells skorunun kombinasyonu %86 spesifite oranı ile hastalığı dışlamak için anlamlı bulundu. Hastalığı dışlamada ETCO<sub>2</sub>'nin tek başına kullanımı ile ETCO<sub>2</sub>'nin D-dimer veya Wells skoru kombinasyon halinde kullanımı arasında anlamlı fark görülmedi. Hastalığı destekleme ya da dışlama konusunda PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradienti için en iyi cut off (kesme) noktası 8,5 mmHg olarak tespit edildi (%66 sensitivite ve %76 spesifite). Negatif prediktif değer %74,47, pozitif prediktif değer %71,70 olarak bulundu (EAA:0,727 ve p değeri<0,05). Hastalığı destekleme ya da dışlama konusunda alveoler ölü boşluk fraksiyonu (AVDSf) için en iyi cut off (kesme) noktası 230 mL olarak bulundu (%74 sensitivite, %76 spesifite). Negatif prediktif değer %74,47, pozitif prediktif değer %71,70 olarak bulundu (EAA:0,778 p değeri<0,05). ETCO<sub>2</sub> ve AVDSf kombinasyonu için sensitivite %80, spesifite %84 olarak hesaplandı (p<0,05). PE olan grupta (Grup 1) hastaların tedavi öncesi (1. gün) ve tedavi sonrası (7. gün) ETCO<sub>2</sub> değerlerine bakıldığında, hastaların tedavi sonrası 7. günde ETCO<sub>2</sub> değerlerinde anlamlı düzelme olduğu görüldü. PE olan hastalarda (Grup 1) DMAH ve rt-PA tedavisi alan hasta grupları karşılaştırıldığında, her 2 grupta da 1. gün ve 7. gün ETCO<sub>2</sub> değerlerinde tedavi ile düzelme olduğu görüldü (p<0,05).

**Sonuç:** Çalışmamızdan çıkan sonuçlar kapnografi ile ölçülen ETCO<sub>2</sub>'nin, PE şüpheli hastalarda tanının desteklenmesi veya tanının dışlanması konusunda Wells skorlaması ve D-dimer ile birlikte kullanılabileceğini göstermektedir. Ucuz ve pratik olan bir yöntemle yapılan ETCO<sub>2</sub> ölçümleri, PE tanısı alan hastaların tedavi ve klinik seyir izleminde ve hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde de yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Kapnografinin PE'de kullanımının yerini değerlendirmek için daha geniş hasta sayılarını içeren, yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner emboli, kapnografi, end-tidal karbondioksit (ETCO<sub>2</sub>), alveoler ölü boşlukfraksiyonu (AVDSf)

## ABSTRACT

**Objective:** Pulmonary embolism (PE) is still one of the leading causes of cardiovascular death worldwide. Due to the variability in the clinical symptoms of PE, difficulties may be experienced in the diagnosis of the disease. In some studies, it has been reported that alveolar dead space indices ( $PCO_2$ - $ETCO_2$  gradient) calculated by end-tidal carbondioxide ( $ETCO_2$ ) level measurement with capnography are a practical and supportive method for confirming or excluding the diagnosis of PE. In our study, we aimed to evaluate the role of alveolar dead space indices calculated with  $ETCO_2$  measured in expiratory air with a capnography device in the diagnosis of PE, the determination of the severity of the disease and the follow-up of the clinical course in patients with suspected symptoms and signs of PE.

**Material and Method:** All consecutive patients older than 18 years of age who were evaluated in the emergency and in patient services of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital between September 2022 and February 2023 with suspected clinical findings of PE such as dyspnea, tachycardia, hypotension, syncope, and chest pain and who signed with informed written consent was included in the study. Pregnant patients, patients with Type 2 respiratory failure, chronic obstructive pulmonary disease, and patients who did not give written consent were excluded from our study. In addition to routine tests (complete blood count, biochemistry, D-dimer, ECG, arterial blood gas, echocardiography, extremity deep vein Doppler ultrasonography, thorax CT angiography) performed in all patients with suspected PE according to Wells criteria and clinical evaluation, end-tidal carbondioxide measurement,  $ETCO_2$  measurements were made in expiratory air with Nelcor Capnostream 35 Portable Respiratory Monitor and Smart CapnoLine Guardian adult carbondioxide nasal pressure cannula working with the sidestream method. Patients who were excluded from the diagnosis of PE (n=50) were determined as the control group. Patients with confirmed PE diagnosis (n=50) were divided into 3 groups as massive, submassive and nonmassive embolism.  $ETCO_2$  measurements were performed on the patients diagnosed with PE at the time of diagnosis (on day 1) and on day 7, and the  $PCO_2$ - $ETCO_2$  gradient and alveolar dead space indices were calculated.

**Results:** 100 patients with suspected PE were included in the study. CT angiography was performed in all of these patients and 50 patients were diagnosed with PE (Group 1), and filling defects compatible with PE were not observed in the other 50 patients (Group 2). Of the patients (Group 1 + Group 2), 45% were male (n=45) and 55% were female (n=55), and the mean age was 63±15 years. The most common presenting symptoms in all patients were dyspnea and tachycardia. The most common additional chronic diseases in Group 1 + Group 2 patients were malignancy, hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, chronic renal failure and congestive heart failure. The most common predisposing condition in all patients was surgery and immobilization in the last 1 month. DVT was detected in 26 of the patients in Group 1 and Group 2. Twenty-four of the patients with DVT were in Group 1 and 2 patients were in Group 2. Eighteen of 26 patients with DVT had clinical signs of DVT. In the group with PE (Group 1); Filling defects were detected in the main pulmonary artery in 18 patients, in the lobar branch in 15 patients, in the segmental branch in 16 patients, and in the subsegmental branch in 1 patient. Mean PAP; It was 31±14 mmHg in the group with PE (Group 1) and 26±12 mmHg in the group without PE (Group 2). As initial treatment, LMWH was started in 44 of the patients in the PE group (Group 1), and r-tPA was started in 6 of them. In maintenance treatment, LMWH was started in 33 patients, vitamin K antagonists in 15 patients, and NOACs in 2 patients. In the group with PE (Group 1), the mean ETCO<sub>2</sub> on Day 1 was 22.78 ± 5.14 mmHg, and the mean ETCO<sub>2</sub> on Day 7 was 30.87 ± 8.76 mmHg (p<0.05). In the group with PE (Group 1), the mean PaCO<sub>2</sub> - ETCO<sub>2</sub> gradient at the time of diagnosis was 11.48 ± 6.95 mmHg. In the group with PE (Group 1), the mean AVDSf at the time of diagnosis was 310 ± 160 mL. In the group without PE (Group 2), the mean ETCO<sub>2</sub> on Day 1 was 31.82 ± 5.58 mmHg. In the group without PE (Group 2), the mean PaCO<sub>2</sub> - ETCO<sub>2</sub> gradient was found to be 6.5 ± 4.84 mmHg. In the non-PE group (Group 2), the mean AVDSf at the time of diagnosis was 160 ± 110 mL. There was a significant difference between Day 1 ETCO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> - ETCO<sub>2</sub> gradient and AVDSf in the group with and without PE (p<0.05). In the massive PE group, the mean ETCO<sub>2</sub> on Day 1 was 15.66 ± 3.21 mmHg, and the mean ETCO<sub>2</sub> on Day 7 was 33.00 ± 4.58 mmHg (p:0.003). In the submassive PE group, the mean ETCO<sub>2</sub> on Day 1 was 20.90 ± 4.17 mmHg, and the

mean ETCO<sub>2</sub> on Day 7 was 27.68 ± 11.65 mmHg (p:0.036). In the nonmassive PE group, the mean ETCO<sub>2</sub> on Day 1 was 25.28 ± 4.67 mmHg, and the mean ETCO<sub>2</sub> on Day 7 was 33.54 ± 4.07 mmHg (p<0.05). The best cut-off point for ETCO<sub>2</sub> measured to support or exclude PE in Group 1 + Group 2 patients was found to be 26.5 mmHg (78% sensitivity and 86% specificity). The positive predictive value for this value was 84.78%, while the negative predictive value was 79.63% (AUC: 0.881, p value<0.05). The combination of ETCO<sub>2</sub> and D-dimer and the combination of ETCO<sub>2</sub> and Wells score were found to be significant to exclude the disease with a specificity rate of 86%. There was no significant difference between the use of ETCO<sub>2</sub> alone and the use of ETCO<sub>2</sub> in combination with D-dimer or Wells score to exclude disease. The best cut-off point for the PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradient to support or exclude disease was found to be 8.5 mmHg (66% sensitivity and 76% specificity). Negative predictive value was 74.47%, positive predictive value was 71.70% (AUC: 0.727 and p value<0.05). The best cut-off point for alveolar dead space fraction (AVDSf) to support or exclude disease was found to be 230 mL (74% sensitivity, 76% specificity). Negative predictive value was 74.47% and positive predictive value was 71.70% (AUC:0.778 p value<0.05). For the combination of ETCO<sub>2</sub> and AVDSf, the sensitivity was 80% and the specificity was 84% (p<0.05). When the ETCO<sub>2</sub> values of the patients in the PE group (Group 1) were examined before the treatment (day 1) and after the treatment (day 7), it was observed that there was a significant improvement in the ETCO<sub>2</sub> values of the patients on the 7th day after the treatment. When the pre-treatment and 7th day values were compared in both groups of patients with PE (Group 1) who received LMWH and rt-PA treatment, it was observed that there was an improvement in ETCO<sub>2</sub> values with treatment in both groups (p<0.05).

**Conclusion:** The results of our study show that ETCO<sub>2</sub> measured by capnography can be used together with Wells scoring and D-dimer to support or exclude the diagnosis in patients with suspected PE. ETCO<sub>2</sub> measurements, which are made with an inexpensive and practical method, can be used as an auxiliary method in the treatment and clinical course follow-up of patients diagnosed with PE and in the evaluation of the severity of the disease. We think that new prospective studies with larger patient numbers are needed to evaluate the use of capnography in PE.

**Keywords:** pulmonary embolism, capnography, end-tidal carbondioxide (ETCO<sub>2</sub>), alveolar dead space fraction (AVDSf)



## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
TABLolar DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Tanım.....	4
2.2.Epidemiyoloji.....	4
2.3.Patogenez.....	5
2.4.Fizyopatoloji.....	5
2.5.Risk Faktörleri.....	6
2.6. Pulmoner Embolide Klinik Bulgular.....	8
2.7. Pulmoner Embolide Klinik Olasılık Skorlamaları.....	10
2.8. Pulmoner Embolide Laboratuvar Tetkikleri.....	11
2.8.1. Arter kan gazı.....	11
2.8.2. D-dimer.....	12
2.8.3. Biyobelirteçler.....	13
2.9. Pulmoner Embolide Görüntüleme Yöntemleri.....	14
2.9.1. Akciğer radyografisi.....	14
2.9.2. Elektrokardiyografi (EKG).....	14
2.9.3. Ekokardiyografi (EKO).....	15
2.9.4. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA).....	16
2.9.5. Akciğer sintigrafisi.....	17
2.9.6. Alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisi ve BT venografi.....	18
2.9.7. Manyetik rezonans anjiyografi.....	19
2.9.8. Pulmoner anjiyografi.....	20
2.10. Pulmoner Embolide Tanısal Yaklaşım.....	20
2.10.1 Hemodinamisi stabil PE kuşkulu hastalar.....	21
2.10.2.Hemodinamisi bozulmuş PE kuşkulu hastalar.....	22
2.11. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi.....	23

2.11.1. Yüksek riskli hastalar.....	24
2.11.2. Orta riskli hastalar.....	25
2.11.3. Düşük riskli hastalar .....	25
2.12. Prognoz .....	25
2.13. Pulmoner Embolide Tedavi Seçenekleri.....	26
2.13.1. Medikal tedavi .....	26
2.13.1.1. Antikoagülan tedavi .....	26
2.13.1.1.1. Standart Heparin.....	27
2.13.1.1.2. Düşük molekül ağırlıklı heparin .....	28
2.13.1.1.3. K vitamini antagonistleri.....	29
2.13.1.1.4. Yeni oral antikoagülanlar.....	30
2.13.2. Reperfüzyon tedavisi.....	32
2.13.2.1. Sistemik trombolitik tedavi.....	32
2.13.2.2. Girişimsel tedavi .....	34
2.13.2.3. Cerrahi embolektomi .....	34
2.13.3. Destek tedavisi.....	35
2.13.4. Uzun süreli antikoagülasyon ve sekonder profilaksi .....	35
2.14. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH).....	37
2.15. End-tidal Karbondioksit Tanımı .....	39
2.16. Kapnografin Çalışma Prensipleri ve Kullanım Alanları .....	39
2.18. Kapnografi Yorumlama .....	41
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>43</b>
3.1. Araştırma Grubu.....	43
3.2. Veri Toplama Yöntemi ve Araçlar .....	44
3.3. İstatistiksel Analiz .....	45
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>46</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>53</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>59</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>63</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>73</b>
Ek 1. Etik Kurul Kararı .....	73
Ek 2. Benzerlik Oranı.....	74

## KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFAS	: Antifosfolipit Antikor Sendromu
APTZ	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AT-3	: Antitrombin-3
AVDSf	: Alveoler Ölü Boşluk Fraksiyonu
BNP	: Beyin Natriüretik Peptit
BUN	: Blood Ure Nitrogen
BPA	: Balon Pulmoner Anjiyoplasti
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyo
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
BTV	: Bilgisayarlı Tomografi Venografi
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
CRP	: C-reaktif Protein
cTn I	: Kardiyak Troponin I
cTn T	: Kardiyak Troponin T
CYP2C9	: Sitokrom P 450 2C9
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ERA	: Endotelin Reseptör Antagonisti
ETCO <sub>2</sub>	: End-tidal karbondioksit
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HIT	: Heparine Bağlı Trombositopeni
HIV	: İnsan İmmün yetmezlik Virüsü

HFABP	: Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayan Protein
IL-1	: İnterlökin-1
INR	: İnternational Normalised Ratio
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KTEPH	: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
KDU	: Kompresyon Doppler Ultrasonografi
KVA	: K Vitamini Antagonisti
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LV	: Sol Ventrikül
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
NT-proBNP	: N Terminal Beyin Natriüretik Peptit
OKS	: Oral Kontraseptif
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PaCO <sub>2</sub>	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO <sub>2</sub>	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PCWP	: Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
PDE-5	: Fosfodiesteraz-5
PE	: Pulmoner Emboli
PEA	: Pulmoner Endarterektomi
PEEP	: Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı
PERC	: Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri
PESİ	: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
PF4	: Platelet Faktör 4
PIOPED	: Prospective Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis
PT	: Protrombin
PVR	: Pulmoner Vasküler Direnç
RV	: Sağ Ventrikül
rt-PA	: Rekombinan Doku Plazminojen Aktivatörü
SH	: Standart Heparin
SK	: Streptokinaz
sPAB	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

SPECT V/Q : Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi Sintigrafî  
TEE : Transözafagial Ekokardiyografi  
TNF : Tümör Nekrozis Faktör  
TTE : Transtorasik Ekokardiyografi  
UK : Ürokinaz  
VD<sub>alv</sub> : Alveoler Ölü Boşluk  
VKI : Vena Kava İnférieur  
VCORC1 : Vitamin K Epoksi Redüktaz Kompleksi Subunit 1  
VTE : Venöz Tromboemboli  
V/Q : Ventilasyon/Perfüzyon  
YOAK : Yeni Oral Antikoagülan

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal kapnogram dalga formları

Şekil.2. Grup 1 ve Grup 2 hastalarda DVT durumu

Şekil.3. Grup 2 hastalarda emboli lokalizasyonu

Şekil.4. Grup 1 ve Grup 2 hastalarda başlangıç ve idame tedavi



## **TABLolar DİZİNİ**

Tablo.1. PE için risk faktörleri

Tablo.2. Wells ve basitleştirilmiş Wells klinik skorlaması

Tablo.3. PE'de akciğer grafisi bulguları

Tablo.4. PE Dışlama Kriterleri (PERC)

Tablo.5. Orijinal ve basitleştirilmiş PE ağırlık indeksi (PESI ve sPESI)

Tablo.6. Trombolitik ilaçlar ve özellikleri

Tablo.7. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları

Tablo.8. ETCO<sub>2</sub> düzeyinde yükseklik ve düşüklük yapan sebepler

Tablo.9. Grup 1 ve Grup 2 hastaların demografik özellikleri

Tablo.10. Hastaların Wells klinik skorlaması

Tablo.11. Grup 1 ve Grup 2 hastalarda ortalama PAB değerleri

Tablo.12. Grup 1 ve Grup 2 hastalarda 1. Gün ETCO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradient ve AVDSf ortalama değerleri

Tablo.13. Grup 1 hastalarda klinik sınıflamasına göre 1. Ve 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalama değerleri

Tablo.14. Tüm parametrelerin sensitivite, spesifite ve eğri altındaki değerleri

Tablo.15. Grup 1 hastalarda verilen tedaviye göre 1. ve 7. gün ETCO<sub>2</sub> ortalama değerleri

Tablo.16. Grup 1 ve Grup 2 hastalarda ETCO<sub>2</sub>, AVDSf ve PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradient için spesifite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerler

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arterlerin veya dallarının çoğunlukla alt ekstremitelerde derin venlerinden kopan bir trombus ile tıkanmasıdır.

PE tekrarlayabilen, mortalite ve morbiditesi yüksek ve tanı koymada güçlük yaşanabilen bir hastalıktır. Tanı koymadaki en büyük zorluklardan biri de klinik belirtilerin diğer sık görülen kardiyovasküler hastalıklar (miyokard enfarktüsü, pulmoner ödem, kalp yetmezliği vb.) ile benzerlik göstermesi ya da kliniğin hastanın ek hastalıkları tarafından maskelenmesidir.

PE için spesifik bir test ya da fizik muayene bulgusu yoktur. Tanı koymak için çeşitli invaziv ve noninvaziv testlere ihtiyaç vardır. Noninvaziv testler akciğer radyografisi, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) şeklinde sıralanabilir. İnvaziv olan testlerden bilgisayarlı tomografi (BT) PE tanısında ilk seçenek olarak kullanılsa da kontrast madde alerjisi olanlarda, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda, gebelerde, radyasyon ilişkili solid tümörü olanlarda kullanımı sakıncalıdır. Ayrıca gelişmiş görüntüleme yöntemleri (BT, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, EKO, doppler ultrasonografi) her merkezde bulunmayabilir ya da hastalar bu teknikler için uygun olmayabilir.

Acil servislerde her gün PE, obstrüktif akciğer hastalıkları ve kalp yetmezliği gibi ölü boşluk hacimlerini etkileyen patolojilerle sık olarak karşılaşmaktadır. PE pulmoner arter obstrüksiyonu ile alveolar ölü boşluk artışına neden olur ve karbondioksit (CO<sub>2</sub>) eliminasyon sürecine katılmayan alveollerde hipoksik ve hipokarbik bir durum yaratır (yüksek ventilasyon/perfüzyon oranı). Bu durum arteriyel ve alveolar CO<sub>2</sub> arasındaki gradienti açıklar. Akut PE'de hipokapni ile hiperventilasyon en sık görülen bulgulardır.

Sebebi tam anlaşılmasına rağmen, bunun esas olarak kemoreseptörler aracılığı ile yürütüldüğü ve ölü boşluk ventilasyonunun tidal volüm ve/veya solunum hızı artışı ile kompanse edildiği anlaşılmaktadır. Ayrıca masif PE durumunda dolaşım şokundan kaynaklanan düşük kardiyak debisi, alveolar ölü boşluk değerini (nispeten yüksek ventilasyon/perfüzyon oranı) belirgin hale getirir ve pulmoner CO<sub>2</sub> atılımını azaltır ve kanda artan bir şekilde CO<sub>2</sub> birikir (artmış PaCO<sub>2</sub> ile birlikte artmış PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradienti).

PE, fizyolojik ölü boşluğun bir bileşeni olan alveolar ölü boşluğu ( $VD_{alv}$ ) artırarak fizyolojik ölü boşlukta bir artış sağlar. Önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayan bir kişide, herhangi bir kapnografik teknikle artmış olarak ölçülen bir  $VD_{alv}$ 'nin, orta ile büyük bir akut PE'yi işaret edebileceğini söylemek akılcı bir yaklaşımdır.  $VD_{alv}$ 'deki artış kapnografik yöntem ile elde edilen verilerle  $PaCO_2-ETCO_2$  gradienti ölçülerek hızlı ve pratik bir şekilde değerlendirilebilir. PE'de hipoksemi ve hipokapniye yol açan en sık iki paralel durum: venöz admixture (yani havalanmayan akciğer ünitelerinin perfüzyonu) ve alveolar ölü boşluk artışıdır.

İlk olarak 1959 yılında Robin ve arkadaşları arteriyel - Alveolar End tidal  $CO_2$  (a-A  $ETCO_2$ ) gradientini ventile olan ancak perfüze olmayan akciğerin yüzdesi olarak ölçerek "PE tanısına fizyolojik bir yaklaşım" önermişlerdir. Bu çalışmacılar 35 hastadan oluşan küçük bir hasta serisinde, normal bir a-A  $ETCO_2$  gradientinin büyük vasküler oklüzyonları ekarte edebileceği sonucuna varmışlardır. Ancak bu ümit verici yöntemin bazı sınırlılıklarına da dikkat çekmişlerdir. Bu sınırlılıklar düşük tidal volüm veya yüksek solunum hızlarında teknik olarak yaşanan ölçüm zorlukları, küçük PE'lerde teşhis değerinin düşüklüğü ve bir pulmoner enfarkt oluştuğunda alveolar ölü boşluğun ( $VD_{alv}$ ) fizyolojik olarak olmaması gibi durumlardır (1).

Bazı çalışmacılar kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), sol ventrikül yetmezliği, pnömoni veya şoku olan hastalarda  $VD_{alv}$  ölçümünde yanlış pozitif ve yanlış negatif a-A  $CO_2$  gradiyenti hesaplanmasını önlemek için  $ETCO_2$  yerine maksimal ekspirasyon sonu  $CO_2$  değerinin kullanılmasını önermişlerdir. Ancak maksimal ekspirasyon hastanın kooperasyonuna bağlıdır, hastanın stabil durumunu baskılayabilir ve ağır PE hastalarında uygulanması zordur.

PE'nin klinik değerlendirmesinde yardımcı bir araç olarak kapnografi cihazıyla ölçülen  $ETCO_2$  ile hesaplanan alveolar ölü boşluk fraksiyonunun ( $AVDS_f$ ) ve  $PaCO_2-ETCO_2$  gradienti ölçümüne ilişkin olarak yapılmış olan son yıllara ait bazı çalışmalarda, tanı duyarlılığının artırılması için kapnografi D-dimer testi ile birlikte kullanılmıştır. 1997 yılından itibaren yapılmış olan son yayınlarda kapnografik yöntemin D-dimer veya Wells skorlaması ile birlikte kullanımının PE tanısının doğrulanması ve dışlanması konusunda yararlı ve destekleyici olduğu; özellikle seçilmiş düşük riskli hastalarda PE'nin dışlanması açısından ek prosedür ihtiyacını

ortadan kaldırabileceği; bazı yayınlarda masif PE tanılı hastalarda trombolitik tedavi yanıtlarının takibinde pratik bir yöntem olarak kullanılabilenildiği bildirilmektedir.

Kapnografi hastaların basit, noninvaziv bir nazal kanül ile hızlı bir şekilde yatakbaşında değerlendirilmesi imkanını sunmaktadır. Bu sebeple biz de çalışmamızda dispne, taşikardi, hipotansiyon, senkop, göğüs ağrısı gibi klinik bulguları olan PE şüpheli hastalarda kapnografi ile ölçülen verilerle hesaplanan alveoler ölü boşluk indekslerinin PE tanısındaki ve hastalık ağırlık-şiddet değerlendirmesindeki yerini ve değerini araştırmayı planladık.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Tanım**

PE sıklıkla alt ekstremitenin proksimal derin venlerinde (iliyak, femoral, popliteal) oluşan trombüslerin pulmoner arter veya dallarında tıkanıklığa yol açmasıyla oluşan bir klinik durumdur. Trombüs dışında tümör hücresi, amniyotik sıvı, yabancı cisim, hava ve yağ da PE'ye sebep olabilir. PE ve derin ven trombozunun (DVT) beraber görülmesi durumunda venöz tromboembolizm (VTE) terimi kullanılabilir.

PE tanısı alan hastalarda klinik sınıflama tedavi şemasını belirlemede önemlidir ve masif, submasif, nonmasif olarak sınıflama yapılabilir. Masif PE'de şok hipotansiyon ve akut sağ kalp yetmezliği bulguları vardır. Acil servise senkop, hipotansiyon, kardiyak arrest ile başvuran hastalarda mutlaka masif PE akla gelmelidir. Submasif PE'de hemodinami stabildir; ancak sağ kalp yetmezliği bulguları vardır. Nonmasif PE'de hemodinami stabildir ve sağ kalp yetmezliği bulgusu yoktur.

PE'li hastalarda eskiye göre, dispne ve takipne gibi en çok beklenen belirtilerin daha az sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. Bunun nedenleri olarak tanısal incelemelerin artması ve semptomu olmayan hastaların da tanı almasıdır. Bu nedenle riskli hasta grubu doğru bir şekilde belirlenmeli ve klinik olasılık skorları iyi hesaplanmalıdır (2).

### **2.2.Epidemiyoloji**

PE riski yaşla birlikte artmaktadır. Yapılan çalışmalara göre, ortalama yaş 50 ve üzerinde olarak bulunmuştur. Değişik çalışmalarda yaş sınırı değişse de genellikle hastaların yarısı 65 yaş ve üstüdür. Kadın cinsiyete özel risk faktörleri (gebelik, oral kontraseptif kullanımı, hormon tedavisi) dışında, her iki cinsiyet için PE görülme oranı, mortalite ve tekrarlama ihtimali benzerdir (3). İmmobilizasyon, hastanede yatma, ileri yaş, KOAH ve maligniteler tekrarlayan PE, kanama ve mortalite için risk faktörleridir (4).

Tanıdan sonraki 1 ay içinde DVT olan hastaların %6'sı ve PE olan hastaların %12'sinde ölüm meydana gelir. PE kışın yaza göre daha sık görülür. İlk kez PE'si olan hastaların %25 ila %50'si idiyopatik bir duruma sahiptir (5). Akut PE tanısı alan 2.096 hastanın dahil edildiği retrospektif bir kohort çalışmasında, PE tanısından

sonraki ilk 1 ay içinde olan tüm nedenlere bağlı mortalite ve PE'ye özgü mortalite, tekrarlayan PE ve majör kanama riski değerlendirilmiş ve kadınların erkeklerden daha yaşlı ve daha immobil olduğu; ancak erkeklerde kanser ve KOAH'ın daha çok görüldüğü sonucuna varılmıştır. Kadın ve erkek cinsiyet karşılaştırıldığında majör kanama riskinin kadınlarda 2.05 kat arttığı tespit edilmiştir (6). Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada ve İsviçre'deki 52 merkezde randomize edilmiş 508 hasta içeren bir çalışmada idiyopatik PE'si olan hastalar incelenmiş ve antikoagülan tedavi bittikten sonraki kontrollerde D-dimer seviyesi yüksek olan hastalarda tekrarlama ihtimali daha fazla bulunmuştur (7).

### **2.3.Patogenez**

İlk kez Rudolf Virchow ile tanımlanan Virchow triadı; damar endotel hasarı, staz ve hiperkoagülabilité PE'nin patogenezinden sorumludur. PE tanısı alan çoğu hastada bunlardan birine neden olan kazanılmış veya kalıtsal risk faktörü saptanmaktadır.

Endotel hasarı sonucunda endotelin doğal antikoagülan etkisi bozulmakta ve pıhtılaşmayı uyaran faktörler ortaya çıkmaktadır. İnterlökin-1 (IL-1), endotoksinler ve tümör nekrozis faktör (TNF) salınımı olur ve sonuçta trombüs oluşumu kolaylaşır.

Bunun yanında hiperkoagülabilité ve kan akımında yavaşlama olması halinde trombüs ihtimali giderek artar.

Staz nedenleri: Yaşlılık, uzun süreli immobilizasyon, kemik kırıkları, kalp yetmezliği, gebelik, venöz yetmezlik.

Endotel hasarı nedenleri: Kalça kırıkları, büyük cerrahi operasyonlar, vaskülitler.

Hiperkoagülabilité nedenleri: Protein C ve S eksikliği, anti-trombin-3(AT-3) eksikliği, Faktör-5 Leiden mutasyonu, antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), kanser varlığı, oral kontraseptif (OKS) kullanımı veya hormonoterapi (3).

### **2.4.Fizyopatoloji**

PE en sık alt ekstremitenin derin venlerindeki trombüsden kaynaklanır. Pulmoner arterdeki trombüs ilk olarak gaz değişiminde ve hemodinamide bozulmaya yol açar. Gaz değişiminde bozulmaya yol açan mekanizmalar arasında da ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, toplam ölü boşluktaki artışlar ve sağdan sola şant yer alır.

Gaz değişiminin en sık sebepleri arteriyel hipoksemi ve alveolar-arteriyel oksijen gradientindeki artıştır (8).

PE'ye hemodinamik yanıt embolinin boyutuna, hastanın kardiyopulmoner durumuna ve kompensatuar nörohumoral adaptasyona bağlıdır. Ek olarak fiziksel tıkanıklık, akut PE'ye yol açar, pulmoner arter vazokonstriktörlerinin salınımı ve hipoksemi ile birlikte pulmoner vasküler direnç ve sağ ventrikül art yükünde artışa, en sonunda sağ ventrikül (RV) yetmezliğine sebep olur. RV yetmezliği gelişen hastalarda hızla sistemik hipotansiyon ve kardiyak arrest görülebilir. RV basıncının aşırı yükselmesi aynı zamanda interventriküler septal düzleşmeye ve diyastolde sol ventriküle (LV) doğru deviye olmaya yol açarak LV dolumunu bozabilir. RV basıncının artması aynı zamanda duvar stresini artırır ve miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırarak kardiyak enzimlerin artışına yol açar (8).

Hiperventilasyon hipokapniye ve respiratuar alkalozda katkıda bulunabilir. Hiperkapninin varlığı, artmış anatomik ve fizyolojik ölü boşluk ve bozulmuş dakika ventilasyonuna yol açan masif PE'yi düşündürür (8).

## **2.5.Risk Faktörleri**

PE için bağımsız risk faktörleri arasında artan hasta yaşı, ameliyat, travma, hastane veya bakımevinde kalmak, aktif kanser varlığı veya kemoterapi almak, santral ven kateterizasyonu veya transvenöz kalp pili ve önceden derin ven trombozu geçirmek sayılabilir (9).

Tıbbi hastalık nedeniyle hastaneye yatanlarda ve ameliyat için hastaneye yatanlarda, PE hemen hemen eşit oranlarda (sırasıyla %22 ve %24) görülmektedir, bu oranlar risk gruplarının her ikisine de profilaktik tedavi ihtiyacını vurgulamaktadır. Bakımevinde kalmak bağımsız olarak toplumdaki tüm PE hastalıklarının onda birinden fazlasını oluşturmaktadır (9).

Aktif kanser, toplumda meydana gelen PE vakaların neredeyse %20'sini oluşturur. Pankreas kanseri, lenfoma, malign beyin tümörleri, karaciğer tümörleri, lösemi ve kolorektal ve diğer sindirim sistemi kanserleri olan hastalarda risk daha yüksektir (9).

Ameliyat olan hastalar arasındaki risk hastanın yaşına, ameliyat tipine ve aktif kanser varlığına göre değişkenlik gösterebilir. Yüksek riskli cerrahi prosedürler arasında

beyin cerrahisi, bacak, göğüs, karın veya majör ortopedik cerrahi, malignite için pelvik cerrahi, renal transplantasyon ve kardiyovasküler cerrahiler sayılabilir (9).

Kadınlarda OKS kullanımı, hormon tedavisi, gebelik, postpartum dönem, selektif östrojen reseptör modülatörü ile tedavi ek risk faktörleri arasındadır (9).

PE'ye neden olan kalıtsal faktörler de vardır. Çalışmalarda araştırılan popülasyona göre değişmekle birlikte trombofili saptanma oranı %10-50 arasındadır. Faktör V Leiden ve protrombin (PT) gen mutasyonları en sık görülendir. PE tanısı olan trombofili hastaların akrabaları tarandığında, %60'ında trombofili saptanmış ve bunların %11'inde PE öyküsü olduğu görülmüştür (10).

Ülkemizde yapılmış hereditör trombofili ile ilgili çalışmalarda ise en sık Faktör V Leiden mutasyonu görüldüğü ve taşıyıcılığının PE tanısı olan hastalarda %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca Faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de PE'de anlamlı olduğu bulunmuştur (10).

Trombofilinin ağırlığı da PE oluşma riskini etkilemektedir. Örneğin homozigot mutasyon veya birden fazla heterozigot mutasyonlar, tek heterozigot mutasyona göre daha ağır değerlendirilmektedir. PE olgularının hangisinde trombofili taraması yapılacağı halen net değildir. Taramanın sonucu tedavi planını değiştirecekse yapılmalıdır. Ayrıca geçici risk faktörü olan (majör cerrahi, travma) olan hastalarda tarama testi yapılması önerilmez. Trombofili saptananların birinci derece akrabalarında rutin tarama önerilmemektedir (10).

**Tablo 1.** Pulmoner emboli için risk faktörleri (3)

<p><b>Yüksek Risk Faktörleri</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Majör travma</li><li>2. Alt ekstremitede kırık</li><li>3. Son 3 ayda kalp yetmezliği veya atrial fibrilasyon/ flutter nedeniyle hospitalizasyon</li><li>4. Son 3 ay içinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olmak</li><li>5. Spinal kord hasarı</li><li>6. PTE geçirmiş olmak</li><li>7. Diz veya kalça protezi olması</li></ol>
<p><b>Orta Risk Faktörleri</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kemoterapi</li><li>2. Hormon replasman tedavisi</li><li>3. Oral kontraseptif tedavi</li><li>4. Otoimmün hastalık</li><li>5. Kan transfüzyonu</li><li>6. Santral venöz katater ve intravenöz kataterler</li><li>7. Enfeksiyon (pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, HIV)</li><li>8. Kanser (metastatik ise yüksek risk)</li><li>9. Trombofili</li></ol>
<p><b>Düşük Risk Faktörleri</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Hipertansiyon</li><li>2. Diabetes mellitus</li><li>3. Uzun süren immobilizasyon (araba veya uçak seyahati)</li><li>4. Laparoskopik cerrahi</li><li>5. Variköz venler</li><li>6. İleri yaş</li><li>7. Obezite</li><li>8. Gebelik</li></ol>

## 2.6. Pulmoner Embolide Klinik Bulgular

PE tanısında ilk olarak hastalığın akla getirilmesi ve klinik şüphe önemlidir. Hastanın semptomları ve fizik muayene bulgularına ek olarak PE risk faktörleri de önemlidir. Nefes darlığı ve taşikardisi olan ancak akciğer radyografisinde patoloji olmayan ve

klirik durumu başka hastalıklar ile açıklanamayan hastada PE'den şüphelenmek gerekir. Klinik nonspesifiktir ve asemptomatik durumdan ani ölüme kadar gidebilir.

DVT klinik semptomları; alt ekstremitede baldır bölgesinde ağrı, tek taraflı bacakta şişme ve çap farkı gelişmesi (diğerine göre >3cm çap farkı olması) ayrıca dizin fleksiyonu ya da ayağın dorsifleksiyonu ile baldır bölgesinde ağrı artışı (Homans belirtisi) olması sayılabilir. Ancak bu bulgular travma ve selülitte de görülebilir.

PE klinik tablosu masif, submasif ve nonmasif olarak ayrılır. Masif PE'de EKO'da akut sağ kalp yetmezliği bulguları (septal paradoks hareket, interventriküler septumda düzleşme, pulmoner arter basıncında artış), hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrest görülebilir. Submasif PE'de hipotansiyon yoktur; ancak EKO'da sağ kalp yetmezliği bulguları mevcuttur. Nonmasif PE'de ise kan basıncı normaldir ve ekokardiyografide sağ kalp yetmezliği bulguları yoktur. Bu sınıflama tedavi yaklaşımı açısından önemlidir.

Klinik tablo embolinin boyutuna, sayısına (tek/multiple), lokalizasyonuna, infarktüs olup olmadığına, rezolüsyon hızına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterir. PE olgularında göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, takipne, senkop gibi nonspesifik semptom ve fizik muayene bulguları görülür.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Kliniğinin 149 hastayı içeren 65 yaş altı ve üstü iki grubu kıyasladığı çalışmada, hemoptizi ve yan ağrısı daha çok genç erişkinlerde; senkop ise yaşlılarda sık gözlenmiştir (11).

Trombüs büyük ise ana pulmoner arter veya lobar dallara yerleşip tıkanıklığa sebep olur. Bunun sonucunda hemodinamik bozukluk gelişir. Yaklaşık %25-30 hastada görülen bu tabloda nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi diğer semptom ve bulgulara göre ön plandadır. Hastada anksiyete ve substernal baskı hissi vardır. Küçük trombüsler ise daha periferik arterlere ulaşırlar. Bu trombüs pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp plevral efüzyona ve plöritik göğüs ağrısına neden olabilir. Dispne santral embolilere kıyasla daha hafiftir veya yoktur. Periferik trombüsü olanlarda hemoptizi daha sık görülür. Pulmoner arterlerin %50'den fazlası tıkanığında, akut nefes darlığı ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Santral PE'de olan göğüs ağrısı tipik anjinayı taklit edebilir. Bundan

dolayı akut koroner sendrom veya aort diseksiyonu ile ayırıcı tanı yapılması gereklidir (10).

## 2.7. Pulmoner Embolide Klinik Olasılık Skorlamaları

PE şüpheli hastalar semptom, taşıdıkları risk faktörleri ve bulgularına göre skorlama yapılarak “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” şeklinde sınıflanması tanı ve tedavi kararında fayda sağlamaktadır. Klinik skorlama ve D-dimer testinin beraber değerlendirilmesi sonucunda görüntüleme yöntemlerinde gerek kalmadan embolinin dışlanması olasıdır.

Wells (Kanada) ve Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması en çok kullanılan skorlama sistemleridir. Her iki skorlama sisteminin de klinik pratikte kullanım kolaylığı olması açısından basitleştirilmiş formları da yapılmıştır. Modifiye Geneva skorlaması sadece ayaktan başvuran hastalarda kullanılmaktadır, yatan hastalarda ise daha çok Wells klinik skorlaması kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemleriyle hastalar düşük, orta ve yüksek risk şeklinde sınıflandırılmıştır. Wells ve modifiye Geneva skorlamalarının basitleştirilmiş formunda ise PE olası ve PE olası değil şeklinde 2 grupta sınıflandırılmıştır.

**Tablo 2.** Wells ve basitleştirilmiş Wells klinik skorlaması [3]

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
Derin ven trombozu semptom ve bulguların olması	3	1
Alternatif tanı olasılığı olmaması	3	1
Taşikardi (nabız> 100/dk)	1,5	1
Son 1 ay içinde immobilizasyon veya operasyon öyküsü	1,5	1
DVT veya PE öyküsü olması	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif kanser varlığı	1	1
<b>Wells</b> <2 puan: Düşük olasılık 2-6 puan: Orta olasılık >6 puan: Yüksek olasılık <b>Basitleştirilmiş Wells</b> 0-1puan: PE olası değil ≥2 puan: PE olası		

İsviçre, Fransa ve Belçika'daki 6 üniversite hastanesinde 1 Ocak 2005 ve 31 Ağustos 2006 tarihleri arasında PE şüphesi ile acil servise başvuran 1693 hastaların analizinde, PE'si doğrulanmış hastaların 3 aylık takibi sırasında tüm nedenlere bağlı ölüm veya yeniden hastaneye yatış oranları analiz edilmiş. PE olasılık grubu, revize edilmiş Cenevre skoru ile ileriye dönük olarak değerlendirilmiş ve benzer analizler, sonradan hesaplanan basitleştirilmiş Cenevre puanı ve PE Şiddet İndeksi (PESI) ile yapılmıştır. Üç yüz elli yedi hastada PE doğrulanmış ve 3 aylık takip sırasında hastaların 21'i (%5,9) ölmüştür. Geneva skorlamasına göre düşük olasılık grubunda olan hastalarda oran %0, yüksek olasılık grubunda %14,3 olarak tespit edilmiştir. Basitleştirilmiş Geneva skor skorlamasına göre ise düşük olasılık grubunda olan hastalarda oran %0, yüksek olasılık grubunda %17,9 şeklinde görülmüştür. Sonuç olarak, onaylanmış PE'li hastalardaki üç aylık ölüm oranı, Cenevre tahmin kuralı tarafından değerlendirildiği üzere PE olasılık derecelendirmesine paralel olarak bulunmuştur (12).

Başka bir çalışmada birinci basamak sağlık merkezine başvuran PE şüphesi olan 598 hasta incelenmiştir. Hastalar Wells, basitleştirilmiş Wells, Genava ve basitleştirilmiş Genava skorlamasına göre düşük, orta ve yüksek klinik olasılık şeklinde sınıflandırılmıştır. Düşük başarısızlık açısından en iyi skora Wells klinik skorlaması olarak bulunmuştur (13).

## **2.8. Pulmoner Embolide Laboratuvar Tetkikleri**

PE tanısında tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, arter kan gazı gibi laboratuvar tetkikleri tanısız değildir; ancak klinik değerlendirmede ve diğer tanıların dışlanmasında katkı sağlamaktadır.

### **2.8.1. Arter kan gazı**

PE olan hastalarda arter kan gazında genellikle düşük parsiyel oksijen basıncı ( $\text{PaO}_2$ ), normal veya düşük  $\text{PaCO}_2$  ve respiratuar alkaloz saptanır. Ancak pnömoni, gebelik, sepsis, pulmoner ödem gibi durumlarda da respiratuar alkaloz görülmektedir. PE şüphesi olan 750 hastanın alındığı bir çalışmada her hastadan oda havasında arter kan gazı alınmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. PE'li hastalarda  $\text{PaO}_2$  ortalama  $65 \pm 13$  mmHg (aralık, 40 ila 101 mmHg), PE'si olmayan hastalarda  $68 \pm 16$  mm Hg (aralık, 35 ila 129 mm Hg),  $\text{PaCO}_2$  ise PE'li hastalarda ortalama  $32 \pm 4$

mm Hg (aralık, 20 ila 42 mm Hg) ve PE'si olmayan hastalarda  $34 \pm 5$  mm Hg (aralık, 21 ila 49 mm Hg) saptanmıştır (14).

### 2.8.2. D-dimer

Vücutta fibrinolitik sistemin yeni gelişen trombüsü parçalamasıyla yıkım ürünü olarak D-dimer oluşur. Akut gelişen trombüs varlığında D-dimer artar. D-dimer sensitivitesi yüksek olmasına rağmen spesifitesi düşük bir belirteçtir. Travma, renal yetmezlik, gebelik, malignite, cerrahi girişim, ağır enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar gibi durumlarda da D-dimer yükselebilmektedir. Bu nedenle D-dimer PE tanısında negatif prediktif değeri yüksek bir belirteçtir.

Serumda D-dimer ölçümü kantitatif ve kalitatif yöntemlerle yapılmaktadır. Kantitatif ölçümde ELİSA ve turbidimetrik yöntem kullanılmaktadır. ELİSA yöntemine göre D-dimer için eşik değeri  $500 \mu\text{g/L}$ 'dir. Hastanede yatmayan, kronik hastalığı olmayan, klinik skorlama sistemlerine göre düşük ve orta risk grubundaki hastalarda D-dimer'in normal olarak sonuçlanması PE tanısında  $>95$  oranında tanıyı dışlamaktadır (15).

PE şüpheli 234 hastayı içeren bir çalışmada D-dimer testi ve klinik skorlama değerlendirmeleri yapılmış. Düşük olasılıklı ve normal D-dimer konsantrasyonu ( $<500 \text{ ng/mL}$ ) olan hastalarda PE olmadığı kabul edilip ve ileri tanı testleri yapılmamış ve antikoagülan tedavi kesilmiştir. D-dimer düzeyi yüksek veya orta veya yüksek klinik olasılıklı hastalara bilateral kompresyon ultrasonografisi yapıp derin ven trombozu saptanırsa PE tanısı konulmuştur. Kompresyon ultrasonografisi normal ise pulmoner anjiyografi yapılmıştır. Tüm hastalar 3 ay boyunca takip edilmiş ve 234 hastanın %26'sında D-dimer seviyesi ve klinik olasılık skoru düşük olarak saptanmış. Üç aylık takip sürecinde bu hastalardan hiçbiri ölmemiş ve 3 hastada tekrarlayan PE yakınmaları saptanmış. Bu 3 hastada objektif test ile PE dışlanmıştır. Bu nedenle 3 aylık tromboembolik risk %0 olarak tespit edilmiş. Sonuç olarak düşük klinik olasılık ve normal bir D-dimer konsantrasyonunun kombinasyonu, PE'yi dışlamak için kabul edilebilir bir yöntem olarak tespit edilmiş ve klinisyenler tarafından kabul edilmiştir (16).

Ancak artan yaş, komorbidite varlığı ve hastanede yatma durumunda D-dimer testinin güvenilirliği azalmaktadır. 1 Ocak 2010 ve 28 Şubat 2013 tarihleri arasında

Belçika, Fransa, Hollanda ve İsviçre'deki 19 merkezde 3346 hastayı içeren prospektif çalışmaya göre 50 yaş üstü hastalarda yaş  $\times$  10 olarak tanımlanan yaşa göre ayarlanmış D-dimer eşik değerinin yanlış negatif sonuçlar olmaksızın PE ekarte edilebilecek hasta oranını arttırmıştır. Buna göre 50 yaş altı hastalarda eşik değer  $<500$  ng/mL , 50 yaş üstü hastalarda ise yaş  $\times$  10 şeklinde kullanımı önerilmiştir (17).

### **2.8.3. Biyobelirteçler**

PE'de serumda yükselen spesifik bir belirteç yoktur. Serum C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST) ve sedimentasyon düzeyleri artabilir; ancak bunlar PE için özgün değildir. PE'de sağ ventrikül yetmezliğine bağlı gelişen miyokard hasarında kardiyak Troponin T(cTnT), kardiyak Troponin I (cTnI), kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein(H-FA-BP), N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) ve beyin natriüretik peptid (BNP) seviyeleri artabilir.

cTnT ve cTnI kalp kasına spesifik enzimlerdir. Masif ve submasif PE'de sağ ventrikül yetmezliğine bağlı olarak artış gösterebilir. Yapılan bir meta-analiz sonucuna göre yükselen troponin seviyeleri, kısa vadeli mortalite riskinin artması ile anlamlı şekilde ilişkili olarak bulunmuştur (18).

Başka bir çalışmada ise doğrulanmış PE'si olan 107 hastayı prospektif olarak incelenmiş ve PE ile ilişkili ölüm veya majör komplikasyonlar ve toplam 30 günlük mortalite ile yeni bir erken biyobelirteç olan H-FA-BP arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Biyobelirteç testini EKO ile birleştiren bir stratejinin değerlendirilmesi, H-FA-BP testi negatif olan hastaların EKO'dan bağımsız olarak mükemmel bir prognoza sahip olduğunu, buna karşılık, pozitif H-FA-BP testi olan hastalarda, normal bir EKO varlığında bile komplikasyon oranı %23,1 olarak tespit edilmiş ve EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu gösteriyorsa bu oran %57,1'e yükseldiği görülmüş. H-FA-BP, akut PE'de sağ ventrikül hasarı ve disfonksiyonunun umut verici bir erken göstergesidir. Risk sınıflandırma algoritmalarını ve tedavi stratejilerini optimize etmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir (19).

BNP ve NT-proBNP de myokard iskemisi sonucu kalp kas hücrelerinden salgılanır. Ancak bütün bu testler akut renal yetmezlik, KOAH, rabdomiyoliz, sepsis, travma ve konjestif kalp yetmezliğinde de yükselebileceği unutulmamalıdır.

## 2.9. Pulmoner Embolide Görüntüleme Yöntemleri

### 2.9.1. Akciğer radyografisi

PE'de akciğer grafisi genellikle anormaldir; ancak bulgular PE'ye özgü değildir. Ancak grafinin normal olması PE'yi ekarte etmek için yeterli değildir. PE şüpheli hastalarda akciğer radyografisi çekilmesindeki amaç nefes darlığı, göğüs ağrısı, sırt ağrısı gibi semptomları olan alternatif nedenleri dışlamaktır. Yüz on yedi hastayı içeren bir çalışmada göğüs radyografisi 117 hastanın 98'inde (%84) anormaldi. Anormal olan grafilerde en çok atelektazi ve/veya pulmoner parankimal anormallikler saptanmıştır (20). PE'de akciğer radyografisi bulguları Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Pulmoner embolide akciğer radyografisi bulguları(3)

Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
Plevral efüzyon
Çizgisel atelektazi
Lokal damarlanmada azalma, saydamlıkta artış (Westermarck işareti)
Ani damar sonlanması
Pulmoner arterde genişleme
Diyafragma elevasyonu
Sağ ventrikülde belirginleşme

### 2.9.2. Elektrokardiyografi (EKG)

EKG'de çoğunlukla taşikardi, nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklikleri görülür. EKG miyokard enfarktüs, perikardit gibi PE ile ayırıcı tanıya giren hastalıkların ekarte edilmesine fayda sağlamaktadır. Nonmasif embolide EKG normal olarak da saptanabilir. Submasif ve masif embolide akut sağ kalp yetmezliği ve iskemiye dair EKG bulguları görülür. RV yetmezliğine nedeniyle gelişen EKG değişiklikleri V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>'te T dalga negatifliği, S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> paterni, inkomplet veya komplet sağ dal bloğu, V<sub>1</sub>'de QR paterni olarak sıralanır.

Yedi yüz elli hastanın dahil edildiği bir çalışmada PE'li 202 hastanın 100'ünde (%49,5) sağ ventrikül aşırı yüklenmesinin elektrokardiyografik belirtileri mevcuttu. PE'li hastalarda sağ ventrikül aşırı yüklenmesini düşündüren bulgular, sıklık sırasına

göre, sağ prekordiyal derivasyonlarda T dalgası inversiyonu (%23), S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>/S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> (%19), geçici sağ dal bloğu (%9) şeklinde sıralanmıştır (14).

### **2.9.3. Ekokardiyografi (EKO)**

Masif ve submasif PE'de sağ kalp yetmezliğini göstermede ayrıca masif emboli ile karışabilecek miyokard enfarktüsü, aort diseksiyonu, kardiyak tamponad gibi durumların ekarte edilmesinde transtorasik ekokardiyografi vazgeçilmezdir.

Masif PE'de görülen septal paradoks hareket, pulmoner arter basıncında artış, interventriküler septumun sola deviasyonu, sağ ventrikül dilatasyonu gibi EKO bulgulardır. Bu bulgular aynı zamanda hastanın klinik durumunun kritik olduğunu da göstermektedir.

Ciddi hipoksemisi olan, oksijen desteğine rağmen saturasyonu düşük seyreden, hipotansif, taşikardik, şok tablosunda acil servise başvuran ancak kontrastlı görüntüleme yapılamayan hastalarda ilk yapılması gereken yatak başı EKO yapılarak nonmasif, submasif, masif ayrımı yapılmalı ve hızlıca tedavi başlanmalıdır.

Klinik olarak PE şüphesi olan 317 hasta, sağ ventrikül ardyük stresi ve sağ kalp veya pulmoner arter trombüsü varlığı açısından prospektif olarak ekokardiyografi ile değerlendirilmiş. Pulmoner anjiyografi ile hastaların 164'ünde (%52) PE tespit edilmiş. 158 hastanın 90'ında (%57) ise doppler ultrasonografi ile DVT tespit edilmiş.

Sağ ventrikül ardyük artışı 87 hastada (%27) teşhis edildi. PE ve DVT tanısı alanlarda sağ ventrikül ardyük artışı, olmayanlara göre daha fazlaydı. Başvuru anında sağ ventrikül afterload stresi olan hastalarda PE'den bir yıllık mortalite %13 iken, olmayanlarda %1-3 olarak tespit edildi. Klinik olarak akut PE şüphesi olan hastalarda EKO ile saptanan sağ ventrikül ardyük stresinin varlığı kısa dönem prognozun majör belirleyicisi şeklinde sonuçlandı (21).

Akut kor pulmonale ile komplike olan masif PE tanısında transözofageal ekokardiyografinin (TEE) değerini prospektif olarak değerlendirmek için bir üniversite hastanesinin genel yoğun bakım ünitesinde 1995 Mayıs ile 1996 Ekim arasında yatan 44 hasta üzerinde yürütülen prospektif bir çalışma yapıldı. Klinik olarak akut PE şüphesi olan ardışık 44 hastaya, akut kor pulmonale mevcut olduğunda, TEE ile tamamlanan transtorasik ekokardiyografi (TTE) uygulandı.

Radyolojik prosedürlerle karşılaştırıldığında, TEE'nin akut kor pulmonale ile PE'yi saptamada doğruluğu sınırlıydı. PE ana veya sağ pulmoner arterde bulunduğu anda, TEE daha fazla invazif tanı prosedürü olmadan tanıyı birkaç dakika içinde netleştirebilir. Bununla birlikte, negatif bir TEE, sol proksimal veya lobar PE'yi dışlayamadı (22).

Akut PE nedeniyle hastaneye yatırılan 1.416 ardışık hastaya ilişkin kayıt verileri, hastaneye başvuru sırasında EKO ile değerlendirme yapılan ve RV/LV oranının mevcut olduğu 950 hastadan oluşan bir popülasyonu retrospektif olarak incelendi. Bu çalışmanın amacı, tek bir kantitatif ekokardiyografik kriter olan sağ/sol ventrikül diyastol sonu çapı (RV/LV) oranının prognostik değerini belirlemektir. RV/LV oranının  $\geq 0,9$ 'un hastane mortalitesini öngörmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %72 ve %58 şeklinde saptandı. Retrospektif olarak incelenen ekokardiyografik RV/LV oranının  $\geq 0,9$  hastane mortalitesi için bağımsız bir prediktif faktör olduğu gösterildi. Buna göre trombolitik tedaviden fayda görebilecek kötü prognozlu submasif PE vakalarının seçiminde değerli olabileceği akılda tutulmalıdır (23).

#### **2.9.4. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA)**

Pulmoner arterlerin segmental düzeyine kadar net değerlendirilmesini sağlayan klinik olarak PE şüphesi ile başvuran hastalarda kontrendikasyon yoksa eğer en çok tercih edilen yöntemdir. Renal yetmezlik ve kontrast alerjisi gibi durumlarda yapılması önerilmez. Ancak renal yetmezlik durumunda glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplanarak hasta bazında kâr zarar oranı dikkate alınarak işlem öncesinde sonrasında uygun hidrasyon verilerek çekim yapılabilir. Nadir de olsa teknik yetersizlik, yetersiz kontrastlanma ve hastanın hareket etmesi sonucunda gelişen artefaktlara bağlı nondiagnostik olabilir. BTPA ayrıca damar yapılarının yanında akciğer parankimini, mediasten, plevra ve göğüs duvar patolojilerini de göstereceğinden ek fayda sağlamaktadır.

PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) II çalışmasında BTPA'nın (dört dedektörlü) duyarlılığı %83 özgüllüğü %96 olarak bulunmuştur (24).

Kasım 2002-Aralık 2004 arasında Hollanda’da 12 merkezde yürütülen, klinik olarak akut PE şüphesi olan 3306 hastadan oluşan prospektif çalışmada hastalar, basitleştirilmiş Wells kriterlerine göre PE olası veya PE olası değil şeklinde 2 gruba ayrılmış ve D-dimer test sonucu normale PE hariç tutulmuş. Diğer tüm hastalara BTPA uygulanmış ve sonuçlara göre PE var veya PE yok şeklinde ayrılmış. Dışlanan olarak sınıflandırılan hastalardan antikoagülanlar kesilmiş ve tüm hastalar 3 ay boyunca takip edilmiştir. BTPA da emboli saptanmayan 1505 hastada 3 aylık PE riski düşük bulunmuştur (25).

Sistemik bir literatür taramasının sonuçları tek ve çoklu dedektörlü BTPA uygulanan hastalarda subsegmental PE tanısı oranı sırasıyla %4,7 ve %9,4 olarak saptanmış. PE şüphesi olan ve negatif tekli ve çoklu dedektörlü BTPA içeren bir tanı algoritmasına göre tedavi edilmeyen hastalarda 3 aylık tromboembolik riskler sırasıyla %0,9 ve %1,1 idi. Sonuç olarak çoklu dedektörlü BTPA, 3 aylık tromboembolizm riskini düşürmeden, subsegmental PE tanısı alan hastaların oranını artırıyor gibi görünmektedir, bu da subsegmental PE’nin klinik olarak anlamlı olmayabileceğini düşündürmektedir (26).

Yapılan çalışmalara göre düşük ve orta klinik olasılık grubuna giren hastalarda bir sonraki aşamada BTPA istenir. Eğer BTPA negatif olarak sonuçlanırsa PE ekarte edilebilir. Ancak klinik olasılık yüksekse BTPA negatif olsa bile ek görüntüleme yöntemlerine (ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, alt ekstremitte doppler ultrasonografi, pulmoner anjiyografi) başvurulabilir.

### **2.9.5. Akciğer sintigrafisi**

Akciğer sintigrafisi, çok dedektörlü BTPA kullanımının artması sonucunda daha nadir istenmektedir. Akut PE’de etkilenen akciğer segmentinde perfüzyon azalmış ancak ventilasyon bozulmamıştır. Bunun sonucunda ventilasyon perfüzyon defekti olur. Gebelerde, kontrast alerjisi olanlarda, böbrek yetmezliği olanlarda, BTPA’nın olmadığı yerlerde, klinik olasılığın yüksek ancak BTPA’nın tanısız olmadığı durumlarda alternatif tanı yöntemi olarak V/Q sintigrafisi kullanılabilir. Pulmoner yatakta trombus sonrasında endojen trombolitik aktivitenin başlaması sonucunda tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bu nedenle PE’den şüphelenilen hastalarda sintigrafi en erken sürede (mümkünse ilk 24 saatte) çekilmelidir. V/Q

sintigrafisi tanısal olmadığında PE'yi dışlayamaz. Bin yüz seksen üç hastanın retrospektif olarak incelendiği hastalarda, tanısal olmayan V/Q sintigrafisinin PE'yi dışlamadığı görülmüştür. Bu durumda diğer tanı yöntemlerine (Doppler ultrasonografi, BTPA gibi) başvurulmalıdır (27).

Bronşektazi, amfizem, pnömoni, plörezi, akciğer absesi, pnömotoraks, bronş obstrüksiyonu, diyafragma yüksekliği, pulmoner damar problemlerinde perfüzyon defekti görülebilir. Ancak PE dışındaki durumlarda perfüzyonla birlikte ventilasyon defekti de görülmektedir. Kontrast içermediğinden renal yetmezlikte, kontrast alerjisi olanlarda, gebelerde ve BT anjiyografi olmayan merkezlerde kullanılabilir.

Bin dört yüz on yedi hastayı içeren bir çalışmada V/Q sintigrafisinin BT anjiyografiye alternatif olup olamayacağı karşılaştırılmış ve ikisi arasında anlamlı fark görülmemiştir (28).

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) V/Q taraması, PE tanısı için giderek daha fazla kullanılan bir modalitedir. Teknik, tomografik olarak elde edilen ve üç boyutlu bir veri seti olarak analiz edilen verilerle, düzlemselden kesitsel görüntülemeye bir geçişi temsil eder. SPECT V/Q, PE'yi maskeleyebilen normal perfüzyon ile akciğerin üst üste bindirilmesinin üstesinden gelir ve çalışmalar, düzlemsel V/Q ile karşılaştırıldığında, artmış duyarlılık, özgüllük ve tanısal olmayan oranda belirgin farklılık gösterir. Sonuç olarak, SPECT V/Q, PE için yüksek duyarlılığa ve iyi negatif prediktif değere sahip olmuştur. SPECT V/Q, düzlemsel V/Q ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek tanı verimi ile şüpheli PE için yararlı bir tanı testidir ve bu da onu BTPA'ya uygun bir birinci basamak alternatif haline getirir. Böbrek yetmezliği, radyokontrast alerjisi ve genç kadınlarda SPECT V/Q tercih edilen araştırma olarak düşünülmelidir (29).

#### **2.9.6. Alt ekstremite venöz doppler ultrasonografisi ve BT venografi**

PE olgularının çoğunda trombüs alt ekstremite derin venlerinden kaynaklanır. DVT tanısı için altın standart yöntem bilgisayarlı tomografi venografidir (BTV). Kontrast venografi, kontrast madde kullanımına bağlı yan etkiler nedeniyle tercih edilmemektedir. Bu sınırlamalar, invaziv olmayan testlerin geliştirilmesi için temel oluşturmuştur. Bu nedenle son yıllarda kompresyon ultrasonografisi, DVT için mükemmel doğruluğu ve geniş kullanılabilirliği nedeniyle klinik olarak derin ven

trombozu şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde tercih edilen noninvaziv yöntem olarak ortaya çıkmıştır (30).

DVT klinik bulguları varlığında kompresyon Doppler ultrasonografi (KDU) ile tanı ihtimali yüksektir. KDU tanısal değil ancak PE şüphesi olan hastalarda tekrarlayan KDU ile izlem (7. ve 14. günde) önerilir. Bin yedi yüz iki hasta ile yapılan çalışmada bir hafta ara ile yapılan her iki KDU (başvuru anında ve 1. haftada) normal ancak klinik olarak DVT şüphesi olan hastalarda antikoagülan tedavinin kesilmesinin güvenli olduğu bulunmuştur (30).

PIOPED II, tek başına bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) ve BTA ve BTV'nin birlikte doğruluğunu araştıran ileriye dönük çok merkezli bir çalışmaydı. Yedi yüz on bir hastada yeterli kalitede BTV ve sonografik görüntüler elde edildi. DVT teşhisi veya dışlanması için BTV ve sonografi arasında %95,5 uyum görüldü. Kombine BTA ve BTV'nin duyarlılığı ve özgüllüğü, kombine BTA ve sonografi ile eşdeğer olarak saptandı. DVT belirti veya semptomları olan hastalar, asemptomatik hastalar ve DVT öyküsü olan hastalar dahil olmak üzere alt gruplardaki tanı sonuçları, BTV veya sonografi kullanılsa da benzerdi (31).

Son yıllarda çok dedektörlü BTPA sırasında çekilen BT venografi ile DVT açısından alt ekstremitte proksimal venleri de incelenmektedir. PIOPED II çalışmasında BTPA'nın emboli tanısı için sensitivitesi %83 iken BT venografi ile birlikte %93'e yükselmiştir. Ancak venografinin eklenmesi durumunda ek kontrast madde verilmesi ve radyasyon dozunun artması nedeniyle hasta bazında kar-zarar oranı göz önüne alınarak planlanmalıdır (31).

### **2.9.7. Manyetik rezonans anjiyografi**

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), pulmoner arterdeki trombüsü görüntülemek için gadolinyum kullanarak anjiyografik görüntüleme yapar. Böbrek yetmezliğinde veya kontrast alerjisi olanlarda, gebelerde sintigrafiye alternatif olarak kullanılabilir. Ancak ulaşılabilirlik, düşük duyarlılık, net görüntü sağlayamaması nedeniyle PE tanısında klinikte kullanımı pek mümkün değildir. PIOPED III çalışmasına göre hastaların %25'inde teknik olarak yetersiz kalmıştır. Teknik olarak yetersiz görüntüleri olan hastalar da dahil olmak üzere, MRA PE'yi %57 (104'ün 59'u) oranında tanımladı. Teknik olarak yeterli MRA'nın duyarlılığı %78 ve özgüllüğü

%99 idi. MRA sadece rutin olarak iyi uygulayan merkezlerde ve sadece standart testlerin kontrendike olduğu hastalarda düşünülmalıdır (32).

### 2.9.8. Pulmoner anjiyografi

PE tanısında altın standarttır. Ancak invaziv olması ve günümüzde BTPA ile karşılaştırıldığında tanı açısından anlamlı fark görülmemesi nedeniyle kullanımı azalmıştır. Yüksek klinik olasılığa sahip ancak noninvaziv yöntemlerle tanı alamamış hastalarda kullanımı düşünülebilir. Ek olarak embolektomi planı olan hastada trombus yükünü belirlemek amaçlı işlem öncesinde görüntüleme amaçlı yapılması önerilmektedir.

Üç yüz yetmiş beş hastayı içeren çalışmada subsegmental arterlerle sınırlı PE tanısında konvansiyonel pulmoner anjiyografi kesin değildir. Subsegmental arterleri değerlendirmek için küçük arterlerde PE'nin görüntülenmesini iyileştiren teknikler kullanılmalıdır (33).

### 2.10. Pulmoner Embolide Tanısal Yaklaşım

PE yüksek mortalite ve morbiditesi olan bir hastalıktır. Bu nedenle tanı bir an önce dışlanmalı veya kesinleştirilmeli ve tanı koyulduğu andan itibaren de tedavi planlaması yapılmalıdır. Son yıllarda PE ile ilgili algının artması ve günümüz koşullarında kolaylıkla BTPA başta olmak üzere noninvaziv tanı yöntemlerine kolay ulaşılmışından dolayı gereksiz tetkik istenmesine neden olmaktadır. Bu nedenle tanısal yaklaşımın aşamaları önem kazanmaktadır. Bu sayede radyasyondan kaçınmak, gereksiz tetkik kullanımı sonucu maliyeti azaltmak ve erken dönemde başlanan antikoagülan tedavinin gereksiz kullanımı da önlenmiş olur.

PE kuşkulu hastalarda gereksiz tanı yöntemlerini azaltmak için PE Dışlama Kriterleri (PERC) yapılmıştır (34). Aşağıdaki tabloda PERC kriterleri sıralanmıştır.

**Tablo 4.** Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC) (3)

Hasta yaşı <50
Kalp hızı <100/dk
SaO <sub>2</sub> >94
Tek taraflı bacakta çap farkı olmaması
Hemoptizi olmaması
Son 1 ayda cerrahi ya da travma öyküsü olmaması
VTE geçmişi yok
Hormon kullanımı yok

Acil serviste, yatan hastalarda ve yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda klinik skorlama sistemleri, D-dimer, V/Q sintigrafisi, BTPA ve alt ekstremitte Doppler ultrasonografi gibi tetkiklerin kombinasyonlarını kullanarak PE tanısı koyulmaktadır. Tanıda kullanılacak yöntemler hastanın komorbid hastalık durumuna, merkezin teknik imkanlarına, hastanın klinik durumuna, yaşına göre değişkenlik gösterebilir.

### **2.10.1 Hemodinamisi stabil PE kuşkulu hastalar**

PE kliniği ile acil servise başvuran hemodinamisi stabil olan hastalarda Wells veya modifiye Geneva skorlaması ile D-dimer sonucuna göre ileri tetkiklere gerek kalmadan PE tanısı dışlanabilir. D-dimer testi için klasik ELİSA, hızlı ELİSA ve turbidimetrik yöntem kullanılmıştır. Skorlama sistemine göre düşük ve orta klinik olasılık (veya PE olası değil) grubundaki hastalarda D-dimer testini negatif ise PE olasılığı çok düşüktür (35). PE dışlanan ve 3 ay boyunca tedavisiz takip edilen hastalarda PE riski %1'den düşük bulunmuştur (16).

Düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda D-dimer pozitif ise ve yüksek klinik olasılıklı (veya PE olası) hasta grubunda D-dimer istenmeden BTPA çekilmesi önerilmektedir. Klinik olasılık skoru yüksek hastalarda PE tanısı ekarte edilene kadar uygun dozda antikoagülan tedavi başlanması da önerilmektedir (3).

Yüksek klinik olasılıklı veya düşük-orta klinik olasılıklı ve yüksek D-dimer seviyeleri olan hastalarda derin bacak damarlarına KDU ile DVT tespit edildi ve antikoagülan tedavi başlatıldı. Birlikte ele alındığında, tümü invaziv olmayan yöntemler olan klinik olasılık değerlendirmesi, D-dimer testi ve KDU kullanımı ile tanı doğrulanabildi veya ekarte edildi (16). Nondiagnostik (radyoloğun kararsız kaldığı) tomografi sonucunda ek görüntüleme (V/Q sintigrafisi, alt ekstremitte Doppler ultrasonografi, pulmoner anjiyografi) yöntemlerine başvurulabilir. Kontrastlı BT anjiyo için kontrendikasyon durumunda, genç kadın hastalarda, gebelerde V/Q sintigrafisi kullanılabilir (36). Yüksek klinik olasılıklı hastalarda eğer sonuç yüksek riskli ise PE tanısı konmuş olur.

Başlangıç incelemesinde güncellenmiş tekniklerle, akciğer grafisi normal olan hastalarda perfüzyon sintigrafisinin, daha düşük bir maliyet ve daha düşük radyasyon dozu ile BT anjiyografiye benzer tanısallık sağladığı gösterilmiştir (37). PE

şüpheli 1041 hastanın dahil edildiği bir çalışmada düşük-orta klinik olasılıklı, spiral BT ve ultrasonografi negatif olan hastalarda antikoagülan tedavi kesilmesi güvenli olarak bulunmuştur (38). PE şüpheli olan sintigrafisi normal olarak raporlanan hastalarda antikoagülan tedavi kesilip hastalar 6 ay süre ile takip edilmiştir. Altı aylık PE riski %1'in altında bulunmuştur (39). Sintigrafi sonucu tanısal değil ve düşük klinik olasılıklı (veya PE olası değil) hasta grubunda PE prevalansı düşük olarak görülmüştür. Bu hastalarda alt ekstremitte KDU incelemesi de normal olarak bulunursa PE rahatlıkla ekarte edilebilir (40).

Düşük-orta olasılık hastalarda sintigrafi yüksek olasılıklı olarak sonuçlandırıldığında BTPA başta olmak üzere ek tetkik önerilir. Yüksek klinik olasılıklı hasta grubunda ilk iki aşamada PE tanısı hala net değilse pulmoner anjiyografi endikasyonu vardır.

### **2.10.2.Hemodinamisi bozulmuş PE kuşkulu hastalar**

Hemodinamisi stabil olmayan PE şüpheli hastalarda hem hızlıca reperfüzyon tedavi kararı hem de bu tabloya sebep olabilecek diğer durumlarının (aort diseksiyonu, akut koroner sendrom, perikard tamponadı, kalp kapak hastalıkları) ayırıcı tanısı için BTPA'dan önce hızlıca yatak başı TTE inceleme yapılması gereklidir. Hemodinamik bozukluk ciddi durumda ise TTE yerine TEE yapmak daha idealdir. Çünkü TEE ile sağ ventrikül disfonksiyonu, intrakardiyak ve ana pulmoner arterlerde olan trombüsler daha net değerlendirilip ek görüntülemeye gerek kalmadan acil reperfüzyon tedavisi başlanmasına olanak sağlar (41).

TTE ile sağ kalp yetmezliği bulguları saptanan hastalarda yatak başı yapılan alt ekstremitte Doppler ultrasonografide trombüs görülmesi halinde akciğer görüntülemesi yapmadan reperfüzyon tedavisi başlanabilir. Destek tedavi ile hemodinami stabil hale geldiğinde BTPA çekilebilir.

Masif PE'de ölümlerin yarısından fazlası ilk bir saat içinde gerçekleşmektedir (42). Akut sağ kalp yetmezliği, hipotansiyon ve ani gelişen nefes darlığı gibi bulguları olan masif PE'den şüphelenildiğinde eğer kanama riski yüksek değilse anfraksiyone heparin ile antikoagülasyona başlanması önerilir.

Başvuru anında hemodinamisi stabil olan ancak hipoksemi, EKG' de T negatifliği, ST değişiklikleri, S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> görülen, BNP, pro-BNP, troponin T gibi kardiyak

belirteçlerin yüksekliğinde, BTPA'da bilateral santral yaygın dolum defekti veya sintigrafide bilateral yaygın tutulum olan hastalar, submasif PE grubuna girmektedir ve bu hastalara TTE yapılmalıdır (43).

### **2.11. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi**

PE asemptomatik olgulardan kardiyak arreste kadar giden farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir. Bu farklı klinik tablolar nedeniyle tedavi yaklaşımları da değişmektedir. PE saptanan hastalarda uygun tedavi başlanması için öncelikle risk değerlendirmesinin doğru yapılması gereklidir. Risk değerlendirmesinde ilk olarak erken mortaliteye sebep olan hemodinamik instabilite tanımı önem arz etmektedir.

Hemodinamik instabilite 3 farklı şekilde olabilir. Hasta kardiyak arrest, persistan hipotansiyon veya obstrüktif şok ile karşımıza gelebilir. Obstrüktif şok demek için sistolik kan basıncı  $<90\text{mmHg}$  veya yeterli sıvı replasmanına rağmen sistolik kan basıncını  $\geq 90\text{mmHg}$ 'da tutmak için vazopressör ihtiyacı ve uç organ hipoperfüzyonu (oligüri/anüri, soğuk nemli cilt, serum laktat düzeyinde artış, bilinç bulanıklığı) olmalıdır. Diğer bir tablo olan persistan hipotansiyonda ise sistolik kan basıncı  $<90\text{mmHg}$  veya sistolik kan basıncında  $40\text{mmHg}$ 'dan fazla düşüş olması (yeni başlayan aritmi, hipovolemi sepsis olmamalı ve 15 dk uzun süre olmalı) gereklidir.

Prognoz tayininde birkaç klinik skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemleri özellikle 1 aylık erken mortalite, hayatı tehdit etmeyen majör kanama ve nöks gibi durumları tahmin etmede kolaylık sağlamaktadır. Bu skorlama sistemlerinden en günceli PESI'dir (Tablo 5). Bu skorlama sistemi ile klinik olarak stabil olan PE hastalarının erken taburcu edilebileceği, ayaktan tedavi edilebilirliği üzerinde durulmaktadır. Yapılan bir çalışmada PESI skorlamasına göre sınıf 1 ve 2 hasta grubu 1 aylık mortalite açısından düşük riskli kabul edilip ayaktan tedavi edilmiştir. Bu çalışmada bu indeksin düşük riskli hasta grubunu belirlemede %97 gibi bir negatif prediktif değere sahip olduğu görülmüştür (44).

PESI skorlamasıyla yapılan başka bir çalışmada erken mortalite düşük riskli grubunda (Sınıf I ve II) sırasıyla %0.7 ve %1.2 iken, yüksek riskli grupta (Sınıf III-V) sırasıyla %4.8, %13.6 ve %25 olarak bildirilmiştir (45). Daha az parametre içeren basitleştirilmiş PESI (sPESI) orijinal PESI ile karşılaştırıldığında benzer prognostik

doğruluğa ve klinik faydaya ve daha fazla kullanım kolaylığına sahip olarak bulunmuştur (46).

**Tablo 5.** Orijinal ve basitleştirilmiş PESI (3)

Değişken	PESI	Basitleştirilmiş PESI
Hasta yaşı > 80 yıl	Yaş/yıl	1
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser varlığı	+30	1
Kalp yetmezliği varlığı	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı varlığı	+10	
Kalp hızı $\geq 110$ vuru/dk	+20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	1
Solunum sayısı $\geq 30$ /dakika	+20	
Vücut ısısı <36 derece	+20	
Mental durumda değişim	+60	
SpO <sub>2</sub> < %90	+20	1
*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
	<b>PESI</b>	<b>sPESI</b>
	<b>Düşük risk</b> Sınıf I: $\leq 65$ Sınıf II: 66-85 <b>Yüksek risk</b> Sınıf III: 86-105 Sınıf IV: 106-125 Sınıf V: > 125	Düşük risk: 0 Yüksek risk: $\geq 1$

### 2.11.1. Yüksek riskli hastalar

Masif PE’de RV yetmezliğine bağlı gelişen en önemli klinik bulgu hipotansiyondur. Hipotansiyon olan hastalarda erken mortalite riski diğerlerine göre daha yüksektir. Bu hastalar PE olgularının %5’inden azdır (47). Ancak hipotansif olgularda mortalite oranı en az %15 olarak gösterilmiştir (48). Masif PE tanılı hastalara en kısa sürede tanı koyulup öncelikle trombolitik tedavi başlanmalıdır. Trombolitik tedavi kontrendike olduğu durumlarda ise cerrahi veya girişimsel tedavi uygulanmalıdır.

### **2.11.2.Orta riskli hastalar**

Bu hasta grubunda sağ ventrikül yetmezlik bulguları mevcuttur ancak hipotansiyon yoktur. Sağ ventrikül yetmezliğinin olması hemodinamik instabilite geliştirebileceğinin habercisidir aynı zamanda artan 30 günlük mortalite ve nüks ile ilişkilidir (49). Bu hasta grubunda ciddi hipoksemi vardır ve trombüs yükü düşük riskli hastalara göre daha fazladır. Bu nedenle masif PE gelişme riski yüksek olduğundan yakın klinik ve vital bulguların takibinin yapılması gereklidir. Submasif PE olan hasta grubunda trombolitik tedavi kararı tartışmalıdır.

### **2.11.3. Düşük riskli hastalar**

Bu hasta grubu hemodinamik olarak stabildir ve diğer 2 gruba göre hastaneden erken taburcu olabilir. Erken mortalite oranı %1'in altında olduğundan tanı anından itibaren antikoagülan ilaçlarla evde de tedavi edilebilirler (50).

## **2.12. Prognoz**

Şok veya hipotansiyon olan hemodinamisi instabil hastalar yüksek riskli grubuna girmektedir. PE tanısı kesinleştiği anda hızlıca reperfüzyon tedavisi başlanmalıdır. Hemodinamisi stabil hastalarda tanı koyulduktan sonra risk değerlendirmesi yapmak gereklidir. PESI ve sPESI kullanılarak düşük ve yüksek riskli hastalar belirlenir. Submasif hasta grubunda ise kardiyak belirteçler yüksek olduğunda orta-yüksek riskli grupta yer alır. Bu gruptaki hastalarda antikoagülan tedavi altında yakın takip edilmelidir, şok veya hipotansiyon gelişmesi durumunda acil reperfüzyon tedavisi başlanmalıdır.

Objektif olarak doğrulanmış akut PE olan hastalarda, tedavinin ilk 3 ayında ölüm oranları yayınlanan çalışmalarda %1,4 ile %17,4 arasında değişmektedir. Değişken farklı çalışmalarda bildirilen ölüm oranları, PE'li hastaların heterojen klinik ve prognostik spektrumunu göstermektedir. PE ile ilişkili komplikasyonlar (örn., akut pulmoner arteriyel hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği) veya en sık PE nüksü genellikle PE sonrası erken ölümlere neden olurken, altta yatan tıbbi sorunlar geç ölümlere neden olur (51).

Klinik olarak PE şüphesi olan 2.845 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, eşzamanlı DVT'si olan hastalarda ölüm riski, DVT'si olmayan hastalara göre yaklaşık iki kat

daha yüksek ve tekrarlayan PE'ye özgü ölüm riski yaklaşık dört kat daha yüksek bulunmuş (51).

### **2.13. Pulmoner Embolide Tedavi Seçenekleri**

PE tanısı koyulduktan sonra ilk yapılması gereken mortalite ve komplikasyon açısından hastaların ayırt edilmesi gereklidir. Hastanın yaşı, aktif kanaması olup olmadığı, kanser veya metastaz varlığı, böbrek yetmezliği (GFR<30ml/dk olması) tedavi planını etkileyen diğer parametrelerdir. Bu nedenle hasta en kısa sürede bir bütün olarak değerlendirilip tedavi planı çizilmelidir.

#### **2.13.1. Medikal tedavi**

Antikoagülan ilaçlar ve trombolitik tedavi bu grupta yer alır. Antikoagülan ilaçlar yeni trombüs oluşumunu engeller dolayısıyla mevcut trombüsün büyümesine engel olur. Trombolitik tedavi ise direkt trombüsü parçalamaya yöneliktir.

##### **2.13.1.1. Antikoagülan tedavi**

Antikoagülan ilaçlar; standart heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), yeni oral antikoagülanlar (YOAK), K vitamini antagonistleri (KVA), fondaparinux, danaparoiddir. Antikoagülan tedaviye erken başlanması nüksü azaltır ancak hastada kanama komplikasyonu yapabilir.

Yüksek klinik olasılıklı hasta grubunda eğer kanama riski yüksek değilse tanı ekarte edilene kadar antikoagülan tedavi başlanabilir. Tanısal testler; orta klinik olasılıklı hastalarda 4 saati, düşük klinik olasılıklı hastada 24 saati geçecekse PE ekarte edilene kadar antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir (52).

PESI skoruna göre sınıf I ve II veya sPESI sıfır olan nonmasif hastalarda erken taburculuk ve ayaktan tedavi seçenekleri düşünülmüştür. Bu hasta grubunda evde ve hastanede yatarak tedavi olan hastalar karşılaştırılmış ve fark olmadığı saptanmıştır (53). Klinik olarak stabil, ek kardiyak hastalığı olmayan, sağlık kurumuna kısa sürede ulaşabilecek, tedaviye uyumlu PESI ve sPESI skorları düşük olan hastalar ayaktan tedavi edilebilir.

#### 2.13.1.1.1. Standart Heparin

Heparinin etki mekanizması AT-3 üzerindedir. Heparin AT-3'e bağlanır ve Faktör Xa inaktive olur. Antikoagülan etkisinden bağımsız olarak SH trombosit ve endotel hücrelerine de bağlanır. Ayrıca osteoblast oluşumunu baskımlarken, osteoklastları aktive ederek osteoporoza neden olabilir (54).

SH'nin yarı ömrünün kısa, protamin sülfat ile nötralize olması ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile takip edilmesi nedeniyle kanama riski olanlarda DMAH'lara göre daha güvenilirdir. Ancak son yıllarda PE'de DMAH'lara göre çok daha az kullanılmaktadır.

PE tanısı kesinleşmiş hastalarda önce yükleme dozu 80 IU/kg Heparin i.v. bolus olarak yapılır. Devamında 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızında %5'lik dekstroz içerisinde infüzyon şeklinde verilir. Heparinin terapötik aralığı dar olduğundan aPTZ ile yakın takip edilmelidir. Günlük toplam doz 35.000 IU geçtiğinde kanama riski belirgin artar. aPTZ'nin normal aralığı 25-30 saniyedir. Heparin tedavisi alan hastada hedef değer, hastanın bazal değerinin ya da normal aPTZ üst sınırının 1,5 katı olmalıdır (55). Heparin tedavisi başladıktan sonra çoğunlukla ilk 24 saatte hedeflenen değere ulaşılır. Hedef değere ulaşılmaz ise bu durumda heparin direnci akla gelmelidir. Heparin direnci kilodan bağımsız olarak yüksek doz heparin tedavisine ihtiyaç duyulması şeklinde tanımlanmıştır. En önemli nedenleri arasında heparin bağlayan protein düzeyinde artış, AT-3 eksikliği, heparin klirensi, fibrinojen ve faktör VIII düzeyinde artış sayılabilir. Eğer hastada Heparin direncinden şüpheleniliyorsa kontrol aPTZ ile değil plazma heparin seviyesi ile sağlanmalıdır ve tedaviye SH yerine DMAH ile devam edilmelidir (56).

SH tedavisi başlanan hastalarda hedef aPTZ değerine ulaşılan kadar ilk 24 saat boyunca her altı saatte bir aPTZ ölçülmelidir, aPTZ hedef değere ulaştıktan sonra günlük ölçümler yapılabilir. Subkutan uygulanan heparinde monitörizasyona gerek yoktur. Yükleme dozu olarak 333 IU/kg, devamında günde iki kez 250 IU/kg doz ile devam edilir. İlk 24 saat içinde tedaviye oral K vitamini antagonisti eklenir. Ardışık 2 gün INR (International Normalised Ratio) düzeyi 2,0-3,0 arasında görüldüğünde SH kesilebilir.

Heparinin en sık yan etkisi kanamadır ve %0-2 arasında majör kanama görülür(57). Majör kanama genellikle kronik renal yetmezlik, son 1 ay içerisinde operasyon öyküsü olanlarda, karaciğer yetmezliği, ciddi trombositopeni ( $<50.000/mm^3$ ) ve aPTZ'nin çok uzadığı durumlarda görülür.

Heparin; plazma proteinlerine, endotel hücrelerine ve trombositlerden salınan proteinlere (Platelet Faktör 4) bağlanır. Bu nedenle heparine bağlı trombositopeni (HIT) komplikasyonuna neden olabilir. Heparin tedavisi başlandıktan sonra 2.-5. Günler arasında olan asemptomatik, geçici ve kısa süren bir trombositopeni oluşabilir. Buna benign trombositopeni denir ve heparin tedavisinin kesilmesi gerekmez. Ancak tedavi başlandıktan 5.-15. Günler arasında trombositopeni gelişirse buna "heparin induced trombositopeni" denir. Heparin gebelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılabilir.

#### 2.13.1.1.2. Düşük molekül ağırlıklı heparin

DMAH, standart heparinin depolimerizasyonu ile elde edilir. SH'den farkı faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilirler ve biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri daha uzundur. DMAH hamilelikte ve emzirme döneminde güvenle kullanılabilir.

Yarılanma ömrü dozdan bağımsızdır bu nedenle DMAH kiloya göre doz hesaplanıp herhangi bir izlem yapmadan subkutan yolla yapılabilir. SH'ye göre osteoporoz riski daha azdır. Platelet faktör 4'e daha az bağlandıklarından HİT nadir görülür.

SH ve DMAH'ların etkinliğini karşılaştırma açısından yapılan çalışmalarda en az SH kadar etkili olduğu görülmüştür (58). Hemorajik komplikasyon ve mortalite açısından yapılan çalışmalarda SH ve DMAH arasında fark olmadığı görülmüştür (59). Yakın zamanda yapılan meta-analizde kanama ve nüks açısından DMAH'ların daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (60). Sonuç olarak yapılan son çalışmalara göre DMAH tedavisinin SH kadar etkili olduğu ve komplikasyon açısından aralarında anlamlı fark olmadığı hatta DMAH'ların daha güvenilir olduğu gösterilmiştir.

Türkiye'de kullanımı olan DMAH'lar; enoksaparin, dalteparin, nadroparin, tinzaparin, bemiparin sodyumdur.

Fondaparinux aktif Faktör Xa sentetik ve selektif inhibitörüdür. Yarılanma ömrü 15-20 saattir ve bu nedenle tek doz subkutan şekilde yapılabilir ve doz ayarlaması için test gerekmez. Platelet faktör 4 (PF-4) ile etkileşime girmediğinden trombositopeni ve HİT gelişimine sebep olmaz. Ancak fondaparinuxun ülkemizde sadece ortopedik kalça operasyonu sonrası profilaksi için onayı vardır. Tedavi dozu kiloya göre belirlenir. 50 kg altındaki hastalarda 5mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7,5mg/gün, 100 kg üzeri hastalarda 10mg/gün şeklindedir.

#### 2.13.1.1.3. K vitamini antagonistleri

En sık kullanılan KVA varfarin sodyumdur. K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin (Faktör 2-7-9-10) sentezini inhibe ederek etki eder. Bunun birlikte antikoagülan etkili olan protein C ve protein S'yi de inhibe eder. PE tanısı alan nonmasif ve submasif hastaların tedavisine ilk 24 saatte oral antikoagülan eklenmesi gereklidir. Varfarinin etkisinin ortaya çıkması için ortalama 36 saate ihtiyaç vardır. Bu nedenle PE tedavisine tek başına KVA ile başlamak doğru değildir. Kanama riski düşük olan hastalarda ilk iki gün 10 mg verildiğinde INR değerinin daha hızlı iki ve üzerine çıkabilir ve hastanede yatış süresinin kısalabilir. Yaşlı (>75 yaş) ve kanama riski olan hastalarda 5mg/gün dozuyla başlanması önerilir (52). Tedaviye başlandıktan sonraki ilk 2-3 gün INR takibi gerekmez. Sonrasında günlük takip edilir. Arka arkaya iki gün INR değeri 2,0-3,0 arasında olursa heparin tedavisi kesilir ve oral antikoagülan ile en az 3 ay süreyle tedaviye devam edilir. INR istenen aralığa ulaştığında ilk ay haftada bir, sonraki ay 2 haftada bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonlanana kadar aylık ölçümler yapılır (61).

KVA'lar plasentadan kolayca geçer ve teratojenik etkilidir. Bu nedenle ilk trimester olmak üzere gebelerde kullanımı mutlak kontrendikedir. Laktasyon döneminde ise süte geçer ancak bebekte kanama riski oluşturmaz. Karaciğer yetmezliği olanlarda, besinlerle K vitamini alımı arttığında (yeşil yapraklı sebze ağırlıklı beslenme), konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda varfarin kullanırken INR kontrolü daha sık aralıklarla yapılabilir. KVA kullanırken kanama, ürtiker, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, dermatit, alopesi gibi yan etkiler görülebilir.

Varfarin ilaç etkileşimine açık bir ilaçtır. Özellikle siklooksijenaz selektif COX-2 inhibitörü non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar, bazı antibiyotikler (sefalosporinler,

metronidazol, levofloksasin, amoksisilin/klavulanik asit, flukanazol, amoksisilin) ile birlikte kullanılmamalıdır.

Varfarin dozunun günde 15 mg ve üzerine çıkılması halinde bir haftada INR değeri istenen düzeye ulaşmamışsa bu duruma varfarin direnci denir. Bu durumda CYP2C9 (sitokrom p450 2C9) veya VCORC1 (vitamin K epoksi redüktaz kompleksi subunit 1) polimorfizmine bakmak gerekir ve tedaviye başka bir antikoagülan ile devam edilmesi önerilmektedir (62).

#### 2.13.1.1.4. Yeni oral antikoagülanlar

Oral ve sabit dozda kullanılmaları, hızlı etki göstermeleri, yarı ömürlerinin kısa olması, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, yiyeceklerle ve ilaçlarla etkileşime girmemeleri, hasta uyumu iyi olması, intrakranial kanama komplikasyonunun daha düşük olması gibi avantajlara sahiptir. Bunun yanında antidotunun olmaması, yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle doz atlaması yapıldığında etkinin kaybolması, geçerliliği ispatlanan izlem yöntemi olmaması, karaciğer yetmezliği, renal yetmezlik, malignite, obezite gibi durumlarda doz ayarlaması algoritmalarının olmaması nedeniyle dezavantajları vardır (63).

DVT'si olup stabil durumda olan PE hastalarında yapılan çalışmalarda oral rivaroksaban ve apiksabanın PE'nin akut döneminde nüks ve erken mortalite açısından standart tedavi kadar etkili olduğu, idame tedavide varfarine kıyasla daha az majör kanamaya sebep olduğu gösterilmiştir (64-66). Dabigatran ve varfarinin karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çalışmalarda idame tedavide dabigatranın en az varfarin kadar etkili olduğu ortaya konmuştur (67).

Rivaroksaban direkt faktör Xa inhibitörüdür. DVT ve nonmasif PE olan hastalarda akut dönemde ilk 3 hafta 2 x 15mg, ardından 20 mg/gün şeklinde idame tedavide kullanılır. Hem böbrek hem karaciğerden elimine olur. Kreatin klirensi >50mL/dakika ise 20mg/gün, kreatin klirensi <50mL/dakika ise 15mg/gün dozu uygundur. Kreatin klirensi <15mL/dakika ise kullanımı kontrendikedir. Kullanımı sırasında herhangi bir laboratuvar takibi gerekmez. Gebelik ve malignite durumunda yeterli çalışma olmadığı için kullanımı önerilmez (68). Rivaroksaban kullanan hastalarda cerrahi planı olduğundan düşük kanama riskli işlemlerde ilacın 24 saat

önceden kesilmesi yeterliyken, kanama riski yüksek işlemlerde 48 saat önceden kesilmelidir. Şiddetli travmatik beyin hasarı alan hastalarda için postoperatif derin ven trombozunun önlenmesi ve tedavisinde rivaroksabanın klinik etkinliğini araştırmak için yapılan 157 hastanın dahil edildiği çalışmada hastalar 6 ay süreyle takip edilmiştir. Takip sırasında 3 hastada hematüri, 1 hastada hemoroid kanaması görülmüştür. Hastaların hiçbirinde PE ve intrakranial kanama görülmemiştir (69).

Apiksaban direkt faktör Xa inhibitörüdür. PE tedavisinde başlangıçta yedi gün 2 x 10 mg, idame tedavide 2 x 5 mg olarak önerilmektedir. Kullanımı sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Hastalığın akut döneminde standart tedavi kadar etkili olduğu ve idame tedavide varfarinden daha az majör kanama komplikasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (65, 66). Gebelerle ilgili yeterli çalışma yoktur bu nedenle kullanımı önerilmez. KVA kullananlarda apiksaban tedavisine geçişte INR değeri 2,5 ve altında ise KVA kesilerek 2 x 5 mg apiksaban başlanabilir. DMAH kullanan hastalarda ise ilacın son dozundan 12 saat sonra apikasaban başlanabilir.

Edoksaban oral direkt faktör Xa inhibitörüdür. Akut PE'li hasta grubunda en az beş günlük heparin tedavisinden sonra 60mg/gün dozunda başlanan edoksabanın varfarin kadar etkili olduğu gösterilmiştir ve daha az kanamaya neden olduğu görülmüştür (70). Sonuç olarak edoksaban akut tedavide değil idame tedavide kullanılabilir. Kullanımı sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Gebelerde kullanımı açısından yeterli çalışma yoktur.

Dabigatran oral trombin inhibitörüdür. Akut PE tedavisinde etkinliği ve güvenliği konusunda yeterli çalışma olmadığından kullanımı sadece idame tedavi içindir. Nonmasif PE idame tedavide 2 x 150 mg kullanılır. Seksen yaş üzerinde, gastrit, özafajit ve gastroözofagial reflü varlığında 2 x 110 mg önerilir. İdame tedavide varfarin kadar etkili ve benzer kanama yan etkisi olduğu gösterilmiştir (67). Renal yolla elimine olur. Kreatin klirensi <30mL/dakika ise kullanımı önerilmez. Kullanırken laboratuvar takibine gerek yoktur. KVA kullanan hastalarda dabigatran tedavisine geçerken INR değeri önemlidir. INR değeri 2'nin altında ise KVA kesilip dabigatrana geçilebilir. DMAH kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra dabigatran başlanabilir.

### 2.13.2. Reperfüzyon tedavisi

Özellikle masif PE olan hastalarda mortalite oranı yüksek olduğundan hızlıca reperfüzyon tedavisi başlanması hayat kurtarıcıdır. Sistemik trombolitik tedavi en çok kullanılmaktadır. Son zamanlarda perkütan katater ile girişimsel tedaviler de giderek artmaktadır. Her iki yöntemin de kullanılmadığı ya da kullanılıp etkili olmadığı durumda ise cerrahi embolektomi endikasyonu vardır.

#### 2.13.2.1. Sistemik trombolitik tedavi

Trombüsü eriten ilaçlar; hastanın hemodinamisinde, pulmoner ventilasyon ve perfüzyonda, RV disfonksiyonunda en kısa sürede düzelme sağlar. PE semptomlarının gelişmesinden itibaren ilk 48 saatte tedavi başlandığından düzelme daha belirgindir ancak 14 gün içinde de verilebilir (53, 71).

Trombolitik tedavinin ana endikasyonu masif PE'dir. Son zamanlara orta riskli hastalarda RV disfonksiyonu gelişen ve kardiyak troponini yüksek olan orta-yüksek risk grubunda, antikoagülan tedavi alırken takiplerinde hemodinamik bozukluk gelişmesi durumunda da trombolitik tedavi başlanması önerilmektedir (53).

Kullanılan trombolitik ilaçlar streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinant doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). Aralarından rt-PA'nın etkisi hemen başlar ve infüzyon süresi kısadır (72). Bu nedenle şok tablosunda veya hipotansif olan hastada hemodinamiyi hızlıca düzeltmek için rt-PA tercih edilir. rt-PA infüzyonu sonrası pulmoner arter basıncında %30 düşme, kardiyak indekste %15 artma görülür (73, 74).

İnfüzyon süresi ne kadar kısaysa trombolitik etkinlik aynı oranda artar ve kanama komplikasyonu daha az gelişir (75). Bundan dolayı günümüzde çoğunlukla rt-PA tercih edilmektedir. Trombolitik tedavi verilirken tedavi yanıtı alınmayanlarda tekrar trombolitik vermek uygun değildir. İkinci kez tedavi verilen hastalarda majör kanama %15, mortalite %38 oranında görülmektedir (76).

**Tablo 6.** Trombolitik ilaçlar ve özellikleri<sup>a</sup> (3)

İlaç	Elde edilme şekli	Plazma yarılanma süresi (dakika)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
Streptokinaz <sup>b</sup>	C grubu beta-hemolitik streptokok	18-25	250.000 IU 30 dakika	100.000 IU/saat	12-24 saat
Ürokinaz <sup>c</sup>	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13-20	4400 IU 10 dakika	4400 IU/saat	12-24 saat
rt-PA <sup>d</sup>	Rekombinant DNA teknolojisi	2-6	Gerekmiyor	50mg/saat <sup>e</sup>	2 saat

<sup>a</sup> Tüm ilaçlar periferik damardan intravenöz yolla verilir.  
<sup>b</sup> Streptokinaz için hızlandırılmış rejim: 1.5 milyon IU/2 saat  
<sup>c</sup> Ürokinaz için hızlandırılmış rejim: 3 milyon IU/2 saat  
<sup>d</sup> rt-PA alternatif olarak 1-2 dakika 10 mg yükleme dozu ve takiben 90 mg/2 saatlik infüzyon olarak uygulanmaktadır. Kardiyak arrest durumunda hızlandırılmış rejim uygulaması endikasyon dışı uygulanabilmektedir (0,6 mg/kg – 15 dakika, maksimum 50 mg)  
<sup>e</sup> 65 kilonun altındaki hastalarda 2 saatlik toplam doz: 1,5 mg/kg olarak hesaplanır

Trombolitik ilaçların kesin ve göreceli kontrendikasyonları Tablo 7’de gösterilmiştir. Göreceli kontrendikasyon durumunda hasta bazında kar-zarar oranı göz önüne alınarak değerlendirilir. Sistemik trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu intrakranial hemorajidir. Hayatı tehdit eden bir kanamada ilacın kesilmesi kanama kontrolünde çoğunlukla yeterli olur. Masif ve sürekli kanama olduğunda trombosit süpsansiyonu, taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve antifibrinolitik ilaçlar kullanılabilir (47).

**Tablo 7.** Trombolitik tedavi kontrendikasyonları (3)

Kesin kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aktif kanama olması</li><li>• Aktif intrakranial kanama kuşkusu</li><li>• İntrakranial kitle olması</li><li>• Son altı ay içinde iskemik inme</li><li>• Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme</li><li>• Son üç hafta içinde majör travma/cerrahi/kafa travması</li><li>• Kanama diyatezi</li><li>• Son bir ayda gastrointestinal kanama</li><li>• İntrakranial arteriyovenöz malformasyon/ anevrizma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aktif peptik ülser</li><li>• Geçirilmiş iç kanama</li><li>• Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç&gt;180 mmHg)</li><li>• Enfektif endokardit, diyabetik retinopati</li><li>• İlerlemiş karaciğer hastalığı</li><li>• Oral antikoagülan tedavi</li><li>• Travmatik resüsitasyon</li><li>• Baskı uygulanamayacak girişim yeri</li><li>• Gebelik ve postpartum dönemin ilk haftası</li><li>• Son altı ay içindeki geçici iskemik atak</li></ul>

Yetmiş beş yaşın üstündeki hastalarda kanama komplikasyonu daha sık görülmektedir. Bu nedenle ileri yaşta, hemoraji riski olanlarda, hamilelerde veya trombolitik tedavinin rölatif kontrendike durum olanlarda yarı doz trombolitik kullanımı gündemdedir.

#### 2.13.2.2. Girişimsel tedavi

Masif emboli tanısı alana ancak kanama ihtimali nedeniyle trombolitik tedavi verilemeyen, tedaviye yanıt alınamayan, trombolitik tedavinin mutlak kontrendike olduğu durumlarda veya hemodinamisi bozulma eğiliminde olan orta-yüksek riskli hasta grubunda perkütan kataterle girişimsel tedavi ile reperfüzyon yeniden sağlanabilir. Farklı kataterlerle pulmoner arterdeki trombüse mekanik parçalama ve aspirasyon işlemi uygulanır. Genellikle bu mekanik yöntemle birlikte kataterden doğrudan trombüsün olduğu yere düşük doz trombolitik ilaç da verilir. Bu işlem farmakomekanik reperfüzyon şeklinde adlandırılır (53). Katater ile uygulanan düşük doz (0,5-1 mg/saat) lokal trombolitik tedaviyle RV disfonksiyonu 24-48 saat içerisinde düzelmektedir (77, 78).

Girişimsel işlem esnasında pulmoner arter diseksiyonu, perikard tamponadı, pulmoner hemoraji, pulmoner arter perforasyonu, sağ ventrikül yetmezliğinde artış, katater yerinde kanama, hipotansiyon, aritmi, kontrast madde ilişkili renal yetmezlik ve ölüm görülebilecek komplikasyonlar arasındadır (79, 80).

Vena kava inferior (VKI) filtreleri ise yaşam beklentisi olan ve sonrasında antikoagülan tedavi için kontrendike durum olmayan hastalarda geçici filtreler kullanılabilir çünkü kalıcı filtrelerin de uzun dönem komplikasyonları mevcuttur. Filtreler genellikle renal venin altındaki düzeylere cerrahi ya da perkütan girişim ile yerleştirilmektedir. VKI filtrelerinin ana endikasyonu antikoagülasyon yapılamayan durumların varlığıdır ancak filtrelere de bağlı trombolitik olay olasılığı nedeniyle antikoagülan kontrendikasyonu kalkar kalmaz profilaktik antikoagülasyon başlanmalıdır.

#### 2.13.2.3. Cerrahi embolektomi

Masif yüksek riskli hasta grubunda trombolitik tedavi kontrendike ise ya da hasta tedaviden fayda görmemişse cerrahi embolektomi yapılabilir. Bunun yanında sağ

kalpte trombüs varsa ve patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli durumunda da cerrahi ilk seçenek tedavi yöntemidir (53, 81).

Cerrahi öncesinde TEE cerrahi endikasyon için gereklidir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastalarında oluşan akut embolik atak, aktif kanama odağının varlığı, heparin tedavisine bağlı kanama riskinin arttığı durumlarda pulmoner embolektomi mutlak kontrendikedir (82).

### **2.13.3. Destek tedavisi**

Hipoksemi, ağır PE hastalarında V/Q dengesizliği nedeniyle gelişen bir komplikasyondur. Bu hastalara oksijen desteği sağlanmalıdır. Bu sayede pulmoner vasküler direnç artışının ve sağ ventrikül iskemisinin kötüleşmesi oksijen tedavisi ile engellenebilir. Oksijen tedavisi saturasyon 90 ve üzeri tutulacak şekilde ayarlanmalıdır. Oksijen tedavisine cevapsız hastalarda PE'ye ek olarak patent foramen ovale veya atrial septal defekt nedeniyle sağdan sola şant görülebilir.

Nazal kanül ve oranazal maske ile oksijen desteğine rağmen saturasyon düşüklüğü devam ederse yüksek akımlı oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon (noninvaziv veya invaziv) açısından değerlendirilmelidir. Mekanik ventilasyon intratorasik basıncı arttırarak venöz dönüşü azaltır ve kardiyak output daha da kötüleşir. Bu nedenle ekspiryum sonucu pozitif basınç (PEEP) minimum seviyede tutulmalı ve düşük tidal volüm (6mL/kg) uygulanmalıdır (53). Ayrıca sağ kalp yetmezliği olanlarda entübasyon esnasında anestezi verilme sürecinde hipotansiyon sık olarak görülmektedir.

Hipovolemiyi önlemek adına başlanan sıvı replasmanı kontrollü olarak yapılmalıdır. Fazla sıvı replasmanı sağ ventrikül fonksiyonlarını daha da bozabilmektedir. Santral venöz basıncın 12-15 cmH<sub>2</sub>O üzerinde olduğunda sıvı tedavisi yerine vazopressör ve inotrop tedavi başlanmalıdır. Vazopressör olarak epinefrin, norepinefrin veya dopamin, pozitif inotrop olarak dobutamin kullanılabilir.

### **2.13.4. Uzun süreli antikoagülasyon ve sekonder profilaksi**

PE tedavisinin esas amacı tıkanmış damarın reperfüzyonunu sağlamak, pıhtının progresyonunu ve nüksü önlemektir. PE tedavisi başlangıç tedavisi (0-7 gün), idame tedavi (5-7. günden üç aya kadar) ve uzatılmış tedavi (üç aydan sonra süresiz) olarak

üç bölüme ayrılabilir. Başlangıç tedavisi genellikle parenteral olarak yapılır. İdame ve uzun süreli tedavide KVA ve YOAK ajanlar kullanılabilir. Hasta bazında değerlendirme yapılarak kanama riski ve nüks ihtimali göz önünde bulundurularak tedavi süresi uzatılabilir. Etkin antikoagülasyon sağlandıktan sonra hastaların nüks riski açısından en az bir yıl süre ile takip edilmesi önerilmektedir.

Tanı anında travma, immobilizasyon, gebelik, OKS kullanımı, cerrahi gibi geçici risk faktörlerine bağlı geliştirse tetiklenmiş, bu faktörler yoksa idiyopatik olarak tanımlanır. Geçici risk faktörlerine bağlı geliştirse en az 3 ay tedavi verilmesi gereklidir. İdiyopatik PE grubundaki hastalarda ise tedavi süresi minimum 3-6 ay olmalıdır. İkinci kez idiyopatik PE atağı geçiren hastalarda uzatılmış tedavi önerilmektedir (3).

Geçici risk faktörlerinden geçirilmiş cerrahi sonrası nüks riski, cerrahi dışı faktörlere sahip hastalara göre daha düşüktür (83). Kanser hastalarında ise nüks riski hep yüksek kabul edildiğinden hastalık aktif olduğu sürece kanama riski sık aralıklarla takip edilerek antikoagülan tedavi uzatılmalıdır. Aktif kanser hastalarında DMAH'lar kanama ve nüks açısından KVA'lardan daha güvenlidirler. Bundan dolayı PE olan kanser hastalarında öncelikle DMAH önerilir (75).

İkinci veya daha fazla PE atağı geçiren hastalarda ilk defa geçiren hastalara göre nüks olasılığı % 50 daha fazladır (84). Erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, yüksek hemotokrit düzeyi, albüminüri, lipit düşürücü ilaçlar (fibratlar), tedavi kesildikten sonra D-dimer düzeyinin yüksek seyretmesi, antifosfolipit antikor varlığı, herediter trombofili varlığında nüks riski daha da artmaktadır (85).

Antikoagülan tedavi kesildikten en az bir ay sonra D-dimer düzeyi yüksek seyredenlerde normal olanlara göre nüks daha fazladır (86). PE'ye DVT eşlik eden durumlarda DVT tam olarak düzelmediğinde kalan rezidü trombüsün DVT nüksü açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir (87).

Başlangıç antikoagülan tedavisini tamamladıktan sonra iki yıl süreyle düşük doz (100 mg) aspirin kullanımının PE nüksünü önlemede etkisini belirlemek amacıyla yapılan iki çalışmada aspirin alan hastalarda plaseboya göre majör kanama riskinde belirgin bir artış olmaksızın, nüks riskini azaltmıştır (88, 89).

## 2.14. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH)

KTEPH pulmoner arterlerin trombüs ile kalıcı şekilde tıkanması ve bunun sonucunda pulmoner damar yatağında yeniden yapılanma (remodeling) sonucu oluşan pulmoner hipertansiyondur. Toplumda insidansı %0,57, idiyopatik PE geçiren hastalarda ise %1,5'tir(90, 91). Ancak KTEPH tanılı hastaların %75'inde geçirilmiş PE öyküsü vardır (92).

PE geçirmiş ve progresif nefes darlığı olan her hastada KTEPH akla gelmelidir. KTEPH'e özgü fizik muayene bulgusu ve semptom yoktur. Halsizlik, çarpıntı, egzersizle olan göğüs ağrısı, senkop ve efor dispnesi gibi semptomlar olabilir. KTEPH düşünülen her hastada akciğer grafisi, EKO ve V/Q sintigrafisi istenmelidir.

Hastalığın progresyonu sebebiyle hipoksemi derinleşir ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artar. KTEPH'den şüphelenilen hastalarda 6 dakika yürüme testi ile olan satürasyon düşüklüğü ve taşikardi uyarıcı olabilir (93). Spirometre çoğunlukla normaldir. KTEPH olgularında akciğer grafisi normal olabileceği gibi hiler dolgunluk da görülebilir.

EKO'da RV disfonksiyonu ve pulmoner arter basıncında (PAB) artış görülebilir. KTEPH tanısı için öncelikle V/Q sintigrafisi yapılmalıdır. Sintigrafide ventilasyon defekti olmayıp bir veya birden fazla perfüzyon defekti olması tanıyı destekler (91). BT'de KTEPH düşündürecek bulgular; mozaik perfüzyon, santral pulmoner arterlerde genişleme, segmental dalların boyutlarında varyasyonlar, sistemik arteriyel dolaşımdan çıkan mediastinal kollateral damarların gelişmesi, kontrast verildikten sonra özellikle büyük damarlarda konsantrik veya eksantirik yerleşimli organize trombüs görünümüdür (94).

KTEPH ayırıcı tanısında pulmoner arterit, pulmoner anjiyosarkom, tümör embolisi, yabancı cisim embolisi, parazitler (kist hidatik), konjenital veya kazanılmış pulmoner arter stenozları düşünülmelidir (94).

TTE ile PAB yüksek, PE geçirme öyküsü bulunan hastalarda sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner hipertansiyon tanısı netleştirilmeli ve PAB, pulmoner vasküler direnç, kardiyak indeks değerlendirilmelidir.

KTEPH tanısında ve operasyon uygunluğun belirlenmesinde sağ kalp kateterizasyonu ve pulmoner anjiyografi altın standart yöntemdir.

En az 3 ay süreyle etkili tedavi almasına rağmen pulmoner hipertansiyon semptomlarının olması, sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB $\geq$  20 mmHg, pulmoner arter kapiller kama basıncı (PCWP)  $\leq$  15 mmHg veya ölçülemeyen PCWP olması, pulmoner arterde organize trombüs varsa KTEPH tanısı kesinleşir (95).

KTEPH tanısı alan hastaların ömür boyu antikoagülan tedavi alması gereklidir. Antikoagülasyonda YOAK'ların etkinliği kanıtlanamamıştır bu nedenle KVA önerilir. Operabilitenin değerlendirilmesi için KTEPH konusundan uzman merkeze en hızlı şekilde yönlendirilmelidir. KTEPH hastalarında tek küratif tedavi pulmoner endarterektomi (PEA)'dir.

PEA işleminin en önemli komplikasyonları reperfüzyon akciğer hasarı ve kalıcı pulmoner hipertansiyondur. Hastaların %5-33'ünde kalıcı pulmoner hipertansiyon gelişebilir (96).

KTEPH farmakolojik tedavisinde endotelin reseptör antagonistleri (ERA), prostanoidler ve fosfodiesteraz 5 (PDE-5) inhibitörü ilaçlarla yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur ancak anlamlı klinik yanıt ve hemodinamik iyileşme gösterilememiştir. Bu nedenle KTEPH tedavisinde kullanım endikasyonları yoktur (97).

Günümüzde opere edilemeyen veya PEA sonrası persistan pulmoner hipertansiyon gelişen KTEPH hastalarında Avrupa, Amerika ve ülkemizde onaylı tek ilaç riociguattır. Riociguat, KTEPH olan hastalarda egzersiz kapasitesini ve PVR'yi önemli ölçüde iyileştirmiştir (98). Riociguat çözünebilir guanilat siklazın oral stimülatörüdür. Başlangıç tedavi dozu günde üç kez 0,5 mg şeklindedir. Yan etkileri kontrol edilerek günde üç kez 2,5 mg dozuna ulaşılmalıdır.

Son on yılda balon pulmoner anjiyoplasti (BPA) teknik olarak opere olamayan hastalar için etkili bir seçenektir. Ameliyatla erişilemez olan subsegment distalindeki damarların açılmasını sağlar. PEA sonrası persistan pulmoner hipertansiyon tedavisi için de uygulanabilir (99).

### **2.15. End-tidal Karbondioksit Tanımı**

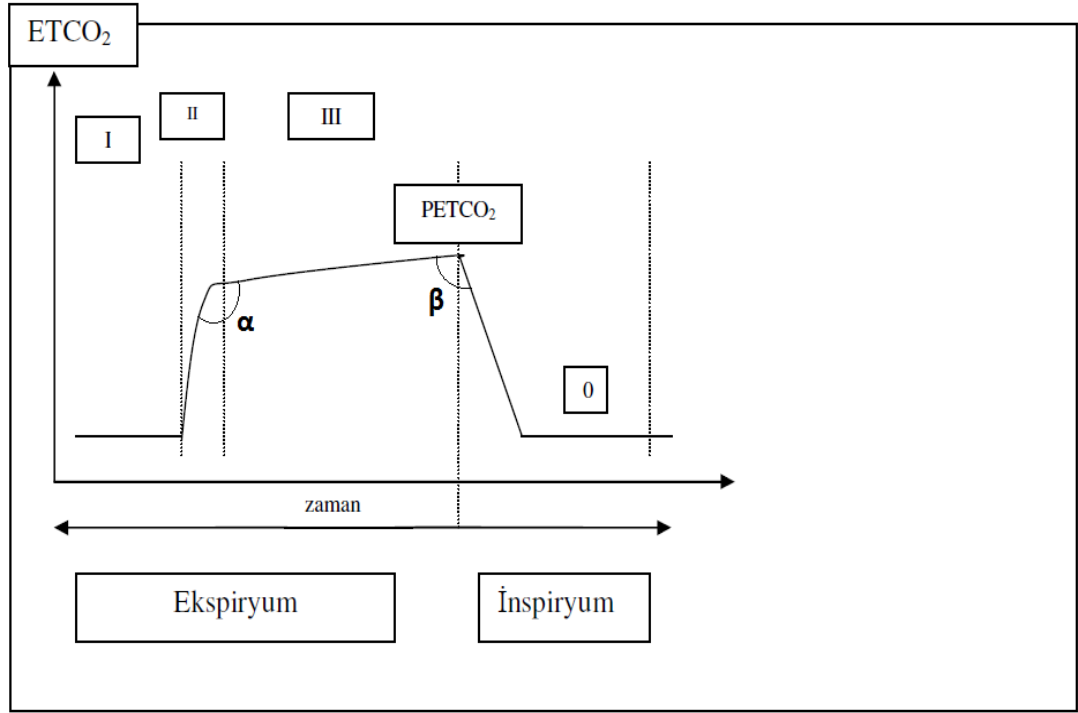
Hastanın ekspiryum sırasında soluk verdiği havadaki CO<sub>2</sub> konsantrasyonunun kapnografteki zamana veya hacme karşı çizilen grafiğe kapnogram denir. Nefes alıp verme döngüsü boyunca karbondioksit basıncının invaziv olmayan ölçümü kapnograf ile yapılabilir. Kapnometre, monitörde sayısal olarak CO<sub>2</sub> değerini ve dalga formlarını göstermektedir. Kapnografi kullanımı ilk olarak 1970'li yıllarda başlamış ve 1990'lı yıllardan sonra kullanımı giderek artmaya başlamıştır (100, 101).

### **2.16. Kapnografin Çalışma Prensibi ve Kullanım Alanları**

Kapnograf cihazının ana akım (mainstream) ve yan akım (sidestream) analizatörü olmak üzere iki tip ölçüm yöntemi vardır. Ana akım kapnometre direk endotrakeal tüpe bağlanır ve gerçek zamanlı nefesten-nefese bir analiz yapar. Bu sistem sadece entübe hastalarda kullanılmaktadır. Yan akım kapnometreler ise havayı örnek alanından çekerler. Bu sistemin diğerine göre avantajı mekanik ölü boşluğu azaltır ve entübe olmayan hastalarda da kullanılabilir. (101, 102).

Nitel monitörler CO<sub>2</sub> düzeyine göre renk değiştiren, kolorimetrik ETCO<sub>2</sub> ölçümü yaparlar. Karbondioksit ve su arasındaki reaksiyon sonucu oluşan karbonik asit pH'sı renk değişikliğine neden olur. Cihazda mor renk oluşuyorsa ETCO<sub>2</sub> düzeyi 3-4 mmHg 'den daha küçük, taba renk oluşuyorsa ETCO<sub>2</sub> düzeyi 3-15 mmHg, sarı renk oluşuyorsa ETCO<sub>2</sub> düzeyi 15 mmHg'den büyük olarak yorumlanır. Nicel monitörler ise CO<sub>2</sub> konsantrasyonunu hesaplamak için belirli bir dalga boyundaki radyasyonu emerek, fotodedektörler aracılığıyla kızılötesi radyasyonu kullanarak ölçüm yaparlar (101, 102).

Kapnogram, inspirasyon ve ekspirasyon olarak iki ana bölümden oluşur ve 4 faza ayrılır. Bu fazlar Şekil 1 'de gösterildiği gibidir.



Şekil 1. Normal Kapnogram Dalga Formları (103)

Faz 1 ekspirasyon ile başlar ve CO<sub>2</sub> tespit edildiği anda biter. Bu fazda, iletiler hava yollarındaki gaz eliminasyonunu yani 'anatomik ölü boşluğu' gösterir. Anatomik ölü boşluk üst solunum yolları ve bronşiyal ağacın ilk 16 dallanmasından oluşur. Normal erişkinde 500 mL'lik tidal volümün 150-180 ml'si anatomik ölü boşluğu oluşturur. Anatomik ölü boşluk hacmini hastanın kilosu, boyu, vücut postürü, boyun ve çene pozisyonu, trakeostomi veya endotrakeal tüp varlığı etkiler. Anatomik ölü boşluğun gaz alışverişinde rolü olmadığı için bu fazda CO<sub>2</sub> tespit edilmez.

Faz 2 döneminde ise alveollerden gelen CO<sub>2</sub> ile anatomik ölü boşluktaki CO<sub>2</sub> karışır ve ekspiryum havasındaki CO<sub>2</sub> hızla yükselir. Faz 2'deki CO<sub>2</sub> yükseliş hızı V/Q hakkında bilgi verir. Bu fazdaki yükseliş alveoler ölü boşluğu gösterir. Alveoler ölü boşluğun ani artışı V/Q bozukluğunu gösterir.

Faz 2'den Faz 3'e geçiş yani alveoler gazın tespit edildiği nokta alfa ( $\alpha$ ) açısı olarak isimlendirilir. Bu açı normalde 100- 110° aralığındadır.

Faz 3'te anatomik ölü boşluktaki hava tamamen boşalır ve yalnızca alveollerden gelen hava bulunur. Faz 3'teki CO<sub>2</sub> düzeyinde genellikle hafif bir artış olur ya da plato şeklinde sabit de kalabilir. Ekspiryumun sonundaki CO<sub>2</sub>, ekspiryumun başından

daha fazladır; çünkü pulmoner kapillerlerden alveol içine CO<sub>2</sub> atılımı ekspiryum boyunca sürekli olarak hemen hemen sabit düzeyde devam eder. Faz 3'te ekspiryum sonunda CO<sub>2</sub>'nin en yüksek olarak ölçüldüğü noktaya "end-tidal CO<sub>2</sub> parsiyel basıncı" yani PETCO<sub>2</sub> denir.

Faz 3 ile inspiyumun başladığı ve CO<sub>2</sub>'nin hızla düştüğü bölgeye Faz 0 denir. Faz 0 ile Faz III arasındaki yaklaşık 90°'lik açığa da beta ( $\beta$ ) açısı denir (104).

Sağlıklı insanlarda ekspiryum sonundaki ETCO<sub>2</sub> düzeyinin normal aralığı 35-40 mmHg, alveoler CO<sub>2</sub> ve ölü boşluktaki CO<sub>2</sub> kombinasyonu nedeniyle arteriyel CO<sub>2</sub> ve alveoler CO<sub>2</sub> arasındaki gradient 3-5 mmHg' dir. Bu gradient V/Q arasındaki ilişki açısından yol göstericidir. Kapnografideki değişiklikler CO<sub>2</sub> üretimi, CO<sub>2</sub> transportu, V/Q arasındaki dengeden de etkilenmektedir (100, 101, 105-107).

ETCO<sub>2</sub> ölçümünün çeşitli kullanım alanları mevcuttur. Özellikle acil servislerde entübasyon yerinin doğruluğunu göstermede sık kullanılmaktadır. Bunun yanında kardiyak arrest durumunda spontan dolaşımın dönüşünü göstermede de kullanılmaktadır. Sedasyonda olan hastada takiplerinde hipoventilasyonu daha erken gösterdiğinden nabız oksimetreye göre avantajlıdır.

Diğer bir kullanım alanı ise PE tanısını dışlamak veya tanısız işlemlerin devamlılığı için bir belirleyici olmasıdır. Acil serviste değerlendirme, klinik bulgu veya risk sınıflamasına dayanır ve tanı sıklıkla BTPA ile çekilerek tanı konmaktadır.

Kapnografi PE tanısı koymak için kullanılabilir. PE'de alveoler ölü boşluk artmakta ve ekspire edilen CO<sub>2</sub> azalmaktadır. Bu sebepten dolayı PaCO<sub>2</sub> ve ETCO<sub>2</sub> arasındaki gradient artmaktadır. Çalışmalar sonucunda kapnografinin PE için düşük riskli hastada dışlama kriteri olarak kullanılabilceği öngörülmüştür.

## **2.18. Kapnografi Yorumlama**

Kapnografi ile hastanın kliniği hakkında önemli bilgiler elde edilebilir. İlk bakışta karışık gibi görünse de dalga formları ile anlaşılır hale gelmektedir. ETCO<sub>2</sub> düzeyinin yüksek veya düşük olmasına yol açan nedenler Tablo 8'de sıralanmıştır.

**Tablo 8.** ETCO<sub>2</sub> düzeyinde artış ve düşüş sebepleri (108)

<b>ETCO<sub>2</sub> düzeyi yüksekliğinin nedenleri</b>	<b>ETCO<sub>2</sub> düzeyi düşüklüğü nedenleri</b>
Metabolik nedenler: Malign hipertermi, nöroleptik malign sendrom, tiroid fırtınası	Metabolik nedenler: Hipotermi, metabolik asidoz
Solunumsal nedenler: Hipoventilasyon, şiddetli KOAH, şiddetli astım	Solunumsal nedenler: Pulmoner ödem, intrapulmoner şant, hiperventilasyon
Dolaşım anormallikleri: Turnikenin açılması, laparoskopik olarak CO <sub>2</sub> verilmesi, asidoz tedavisi	Dolaşım anormallikleri: PE, anestezi indüksiyonu, hipovolemi, hemorajik şok, kardiyojenik şok
Teknik nedenler: Cihazın disfonksiyonu	Teknik nedenler: Ekipman/tüpün yerinden çıkması, tüpte blok oluşması

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırma Grubu

Araştırma grubunu Eylül 2022-Şubat 2023 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servisine başvuran veya yataklı servislerde yatan PE şüpheli hastalar oluşturmaktadır. Araştırmamız prospektif, randomize kontrollü bir çalışmadır.

Gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir:

- 1- 18 yaş üstünde,
- 2- Akut gelişen dispne, taşikardi, hipotansiyon, senkop, göğüs ağrısı gibi semptomları olup, PE şüphesi ile BTPA çekilen hastalar

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri şu şekildedir:

- 1- KOAH tanısı olması
- 2- Gebelik durumu olması
- 3- Daha önceden PE geçirmiş olması

Çalışmamıza dahil edilecek hasta sayısını belirlemek için yapılan güç hesaplamasında Capnometry in suspected pulmonary embolism with positive D-dimer in the field çalışmasının bulguları kullanıldı (109).

Minitab programı ile yapılan hesaplamada %80 güçte ve 0,05 hata payı ile fark 1,25, standart sapma 2 iken çalışmaya alınması gerekli kişi sayısının en az 23 olması gerektiği hesaplanmıştır. Ancak olası veri kayıpları dikkate alınarak örneklemin %10 arttırılması ve en az 25 kişiyle çalışmanın yapılması planlanmıştır.

Eylül 2022 – Şubat 2023 tarihleri arasında PE şüphesi olan ve BTPA çekilen hastalar çalışmaya dahil edildi. BT anjiyografide dolun defekti görülerek PE tanısı alan 50 hasta (Grup 1) ve dolun defekti olmayan 50 hasta (Grup 2) olmak üzere toplamda 100 hasta çalışmaya dahil edildi.

PE tanısı alan hastalar (Grup 1) kendi arasında masif, submasif ve nonmasif şeklinde sınıflandırıldı.

### 3.2. Veri Toplama Yöntemi ve Araçlar

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmamız için etik uygunluk onayı (Karar No: 2021/548) alınmıştır.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından PYO.TIP.1904.22.007 nolu proje olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, şikayetleri, vital bulguları, sigara kullanım durumları, kronik hastalıkları, Wells skoru, PESİ değeri ve PE için risk faktörlerini (travma, cerrahi, gebelik, immobilizasyon, oral kontraseptif kullanımı ve malignite öyküsü) içeren bir form dolduruldu. Arter kan gazı, D-dimer, Troponin I, BUN (blood ure nitrogen) ve kreatinin düzeyleri çalışılması için kan örnekleri alındı. Emboli olan hastalarda (Grup 1) DVT olup olmadığı ve trombüsün damar lokalizasyonu (ana pulmoner arter, lobar, segmental, subsegmental) not edildi. PAB ölçümü ve sağ kalp etkilenimini değerlendirmek için TTE yapıldı.

D-dimer tayini için kantitatif immunofloresan yöntemi kullanılmıştır. Eşik değeri 50 yaş altı 500 µg/L, 50 yaş üstü hastalar için yaş x 10 µg/L olarak alınmıştır. Çalışma aralığı 50- 10.000 ng/mL'dir.

EKO değerlendirmesi için Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç) TTE cihazı ve M5S (1,5-4,5 MHz) ultrason probu kullanıldı. Muayeneler hasta en az 15 dakika dinlendikten sonra sol lateral dekübit pozisyonda yapıldı. Ejeksiyon fraksiyonu (EF), apikal 4 odacıklı ve 2 odacıklı görüntüler kullanılarak Modifiye Simpson yöntemiyle hesaplandı. Sağ ventrikül çapları, orta ve bazal bölgelerden ve apikal 4 boşluktan ölçüldü. Sistolik PAB (sPAB) hesaplanması Bernoulli denklemi ile yapıldı.

BT anjiyo çekiminde Canon marka Aquilion 128 dedektörlü cihaz kullanıldı. Kontrast olarak Omnipol marka radyopak madde kullanıldı.

ETCO<sub>2</sub> ölçümü sidestream yöntemi ile çalışan Nelcor marka Capnostream 35 Portable Respiratory Monitor ve Smart CapnoLine Guardian marka erişkin karbondioksit nazal basınç kanülü kullanılarak yapıldı. Hastaların ETCO<sub>2</sub> değerleri, görüntüleme çalışmaları yapılmadan önce kaydedildi. Kapnografi 2 dakika süreyle uygulandı; ancak son 1 dakikada ölçülen ortalama ETCO<sub>2</sub> değerleri kaydedildi.

Arteriyel kan gazı analizi için eş zamanlı olarak arteriyel ponksiyon yapıldı. Alveoler ölü boşluk fraksiyonu Bohr denklemine göre hesaplandı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Araştırma verileri kodlandıktan sonra SPSS (versiyon 26, SPSS Inc.) programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. İstatistik analizi için ROC analiz yöntemi kullanıldı. Gruplar arası değerlendirmelerde de Wilcoxon ve paired T testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak p değeri 0,05 kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Araştırmaya PE şüphesi olan 100 hasta dahil edildi. Bu hastaların tamamına BT anjiyografi çekildi ve 50 hasta PE tanısı aldı (Grup 1), diğer 50 hastada PE ile uyumlu dolun defekti görülmedi (Grup 2).

PE şüpheli hastaların (Grup 1 + Grup 2) %45'i erkek (n=45) %55'i kadın (n=55) idi. Yaş ortalaması 63±15 olarak bulundu (Tablo 9).

Başvuru semptomu (Grup 1 + Grup 2) ilk sırada nefes darlığı, 2. sırada taşikardi, devamında göğüs ağrısı, sırt ağrısı, senkop ve hemoptizi şeklindeydi (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların (Grup 1 + Grup 2) %64'ü hiç sigara kullanmamış, %27'si bırakmış ve %9'u aktif kullanıcıydı (Tablo 9).

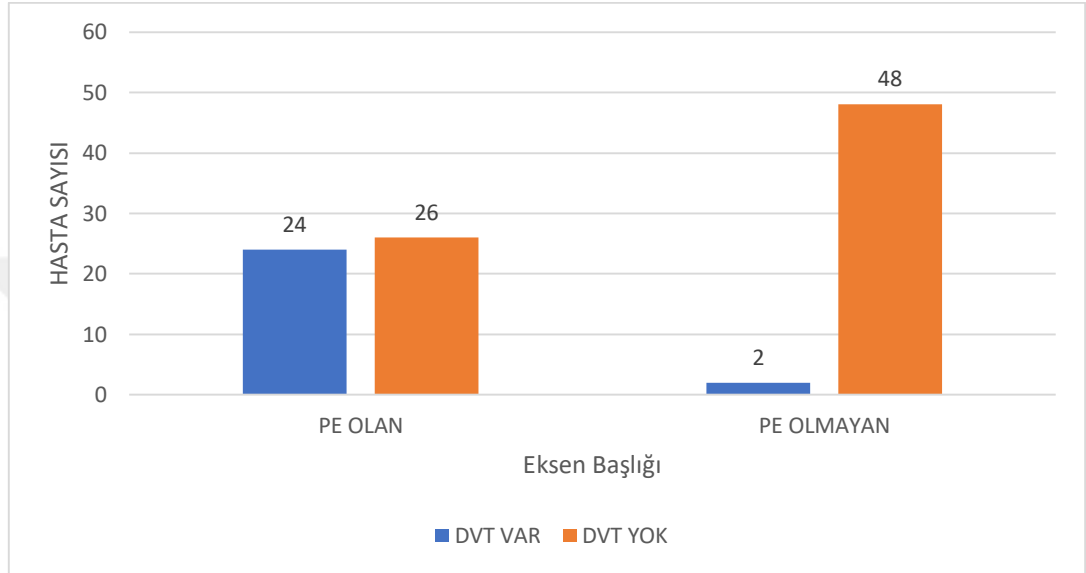
Hastalarda (Grup 1 + Grup 2) en çok görülen ek kronik hastalıklar malignite, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kronik renal yetmezlik ve konjestif kalp yetmezliği (Tablo 9).

**Tablo.9.** Grup 1 ve 2 hastalarının demografik özellikleri

	<b>TÜM HASTALAR (Grup 1 ve 2) n=100</b>
<b>Yaş (Ort.)</b>	63±15
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	55 hasta
Erkek	45 hasta
<b>Şikayet</b>	
Nefes Darlığı	84 hasta
Taşikardi	42 hasta
Göğüs Ağrısı	38 hasta
Sırt Ağrısı	14 hasta
Hemoptizi	7 hasta
Senkop	11 hasta
<b>Sigara</b>	
Aktif içici	9 hasta
Bırakmış	27 hasta
Kullanmamış	64 hasta
<b>Komorbid durum</b>	
Hipertansiyon	43 hasta
Malignite	37 hasta
Diabetes Mellitus	22 hasta
Koroner Arter Hastalığı	14 hasta
Kronik Renal Yetmezlik	6 hasta
Konjestif Kalp Yetmezliği	6 hasta

En sık predispozan durumlar (Grup 1 + Grup 2 hastalarda) son 1 ay içerisinde geçirilmiş cerrahi ve immobilizasyon olarak saptandı.

Hastaların 26'sında DVT tespit edildi (Grup 1 + Grup 2). DVT'si olan hastaların 24'ünde PE saptandı, diğer 2 hastada PE saptanmadı. DVT'si olan 26 hastanın 18'inde DVT'ye ait klinik bulgu mevcuttu (Şekil 2).



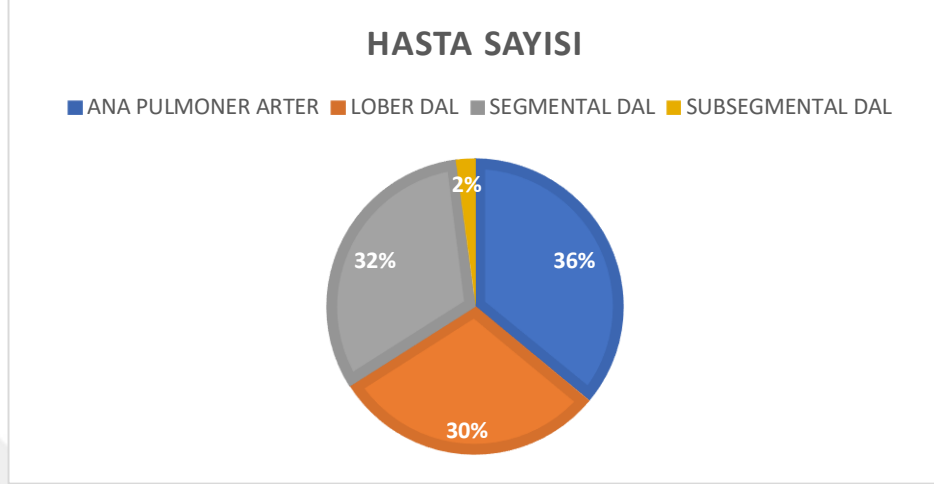
Şekil.2. Hastaların DVT durumu

Wells klinik skorlaması PE olan grupta (Grup 1) %64 orta, %36 yüksek klinik olasılık, PE olmayan grupta (Grup 2) %82 orta, %18 yüksek klinik olasılık olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Wells klinik skorlaması

	PE olan grup (Grup 1)	PE olmayan grup (Grup 2)
<b>Wells Skoru</b>		
Yüksek klinik olasılık	18 (%36)	9 (%18)
Orta klinik olasılık	32 (%64)	41 (%82)
Düşük klinik olasılık	0 (%0)	0 (%0)

PE saptanan grupta (Grup 1) 18 hastada ana pulmoner arterde, 15 hastada lobar dalda, 16 hastada segmental dalda ve 1 hastada subsegmental dalda dolun defekti saptandı (Şekil 3).



Şekil.3. PE grubunda embolinin lokalizasyonu

PE olan hastaların (Grup 1) 3'ü masif, 22'si submasif, 25'i nonmasif olarak sınıflandırıldı.

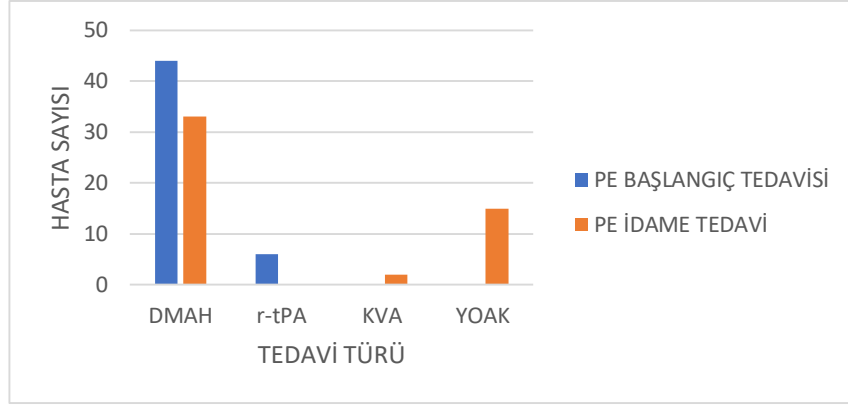
Ortalama PAB; PE saptanan grupta (Grup 1)  $31\pm 14$  mmHg, PE olmayan grupta (Grup 2) ise  $26\pm 12$  mmHg olarak bulundu (Tablo 11).

Tablo.11. Grup 1 ve grup 2 hastalarda ortalama PAB değeri

Hasta grubu	Ortalama PAB değeri
Grup 1 (PE olan)	$31\pm 14$
Grup 2 (PE olmayan)	$26\pm 12$

Hastaların (Grup 1 + Grup 2) EKO değerlendirme sonuçlarına göre 30 hastada sağ kalp yetmezliği bulguları görüldü. Bu hastalardan 23'ü PE grubundaydı (Grup 1).

Başlangıç tedavisi olarak PE grubundaki hastaların (Grup 1) 44'üne DMAH, 6'sına rt-PA başlandı. İdame tedavide ise 33 hastaya DMAH, 15 hastaya vitamin K antagonisti (KVA) ve 2 hastaya yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçlar başlandı (Şekil 4).



**Şekil.4.** Grup 1 ve Grup 2 hastalarda başlangıç ve idame tedavisi

PE olan hastalarda (Grup 1) 2 hasta ex, 1 hasta entübe ve 1 hasta kontrole gelmediğinden 7. Gün ETCO<sub>2</sub> değerleri ölçülemedi.

Çalışmamızda PE şüpheli hastalarda tanıyı desteklemek veya tanıyı dışlamak için değerlendirdiğimiz ETCO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> – ETCO<sub>2</sub> gradienti, AVDSf indeksleri için yapmış olduğumuz analiz sonuçları aşağıdaki şekildedir:

PE olan grupta (Grup 1) 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması  $22,78 \pm 5,14$  mmHg, 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması  $30,87 \pm 8,76$  mmHg olarak saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 12).

PE olan grupta (Grup 1) tanı anındaki PaCO<sub>2</sub> - ETCO<sub>2</sub> gradient ortalaması  $11,48 \pm 6,95$  mmHg olarak saptandı (Tablo 12).

PE olan grupta (Grup 1) tanı anındaki AVDSf ortalaması  $310 \pm 160$  mL olarak saptandı (Tablo 12).

PE olmayan grupta (Grup 2) 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması  $31,82 \pm 5,58$  mmHg olarak saptandı (Tablo 12).

PE olmayan grupta (Grup 2) PaCO<sub>2</sub> - ETCO<sub>2</sub> gradient ortalaması  $6,5 \pm 4,84$  mmHg olarak bulundu (Tablo 12).

PE olmayan grupta (Grup 2) tanı anındaki AVDSf ortalaması  $160 \pm 110$  mL olarak bulundu (Tablo 12).

PE olan ve olmayan grupta 1. Gün ETCO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> - ETCO<sub>2</sub> gradient ve AVDSf arasında anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Pulmoner emboli olan ve olmayan grupta 1. Gün ETCO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradient ve AVDSf ortalama değerleri

	<b>PE olan grup</b>	<b>PE olmayan grup</b>	<b>P değeri</b>
<b>ETCO<sub>2</sub> (1.gün)</b>	22,78 ± 5,14 mmHg	31,82 ± 5,58 mmHg	<0,05
<b>PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradient (1.gün)</b>	11,48 ± 6,95 mmHg	6,5 ± 4,84 mmHg	
<b>AVDSf (1.gün)</b>	310 ± 160 mL	160 ± 110 mL	

Grup 1 hastaların klinik sınıflamasına göre ortalama ETCO<sub>2</sub> değerleri:

Masif PE grubunda 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 15,66 ± 3,21 mmHg, 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 33,00 ± 4,58 mmHg olarak bulundu (p:0,003) (Tablo 13).

Submasif PE grubunda 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 20,90 ± 4,17 mmHg, 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 27,68 ± 11,65 mmHg olarak bulundu (p:0,036) (Tablo 13).

Nonmasif PE grubunda 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 25,28 ± 4,67 mmHg, 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 33,54 ± 4,07 mmHg olarak bulundu (p<0,05) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Grup 1 hastaların klinik ağırlık sınıflamasına göre 1. ve 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalama değerleri

	<b>ETCO<sub>2</sub> (1.Gün)</b>	<b>ETCO<sub>2</sub> (7.Gün)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Masif PE</b>	15,66 ± 3,21	33,00 ± 4,58	0,003
<b>Submasif PE</b>	20,90 ± 4,17	27,68 ± 11,65	0,036
<b>Nonmasif PE</b>	25,28 ± 4,67	33,54 ± 4,07	<0,001

PE grubundaki hastalar klinik ağırlık derecelerine göre değerlendirildiğinde, gruplar arasında ETCO<sub>2</sub> açısından anlamlı fark saptandı (Tablo 13).

PE olan grupta (Grup 1) hastaların tedavi öncesi (1. Gün) ve tedavi sonrası (7. Gün) ETCO<sub>2</sub> değerlerine bakıldığında, hastaların tedavi sonrası 7. günde ETCO<sub>2</sub> değerlerinde anlamlı düzelme olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 13).

PE'de ETCO<sub>2</sub> için %78 sensitivite ve %86 spesifite oranlarıyla en iyi cut off noktası 26,5 mmHg olarak tespit edildi. Bu değer için pozitif prediktif değer %84,78 iken negatif prediktif değer %79,63 olarak saptandı (EAA:0,881, p değeri<0,001).

PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradienti için %66 sensitivite ve %76 spesifite oranlarıyla en iyi kesme noktası 8,5 mmHg olarak tespit edildi. Negatif prediktif değeri %74,47, pozitif prediktif değeri %71,7 olarak bulundu (EAA:0,727 ve p değeri<0,001).

Alveoler ölü boşluk fraksiyonu için %74 sensitivite, %76 spesifite ile birlikte en iyi kesme noktası 230 mL olarak bulundu. Negatif prediktif değer %74,47, pozitif prediktif değer %71,7 olarak bulundu (EAA:0,778 p değeri<0,001).

ETCO<sub>2</sub> ile D-dimer beraber değerlendirildiğinde sensitivite %80, spesifite %86 olarak hesaplandı (EAA:0,880 p<0,001).

Wells skoru yüksek risk olan hastalarda ETCO<sub>2</sub> için cutt-off değeri 23,5 mmHg olarak tespit edildi. Bu yüksek riskli hastaların Wells skoru ile ETCO<sub>2</sub> kombine edildiğinde sensitivite %77,78 spesifite %66,67 olarak hesaplandı (EAA:0,843 p<0,001).

**Tablo 14.** Tüm parametrelerin sensitivite, spesifite ve eğri altındaki değerleri

	<b>Sensitivite</b>	<b>Spesifite</b>	<b>EAA</b>	<b>P değeri</b>
<b>ETCO<sub>2</sub></b>	%78	%86	0,881	<0,001
<b>PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradienti</b>	%66	%76	0,727	
<b>AVDSf</b>	%74	%76	0,778	
<b>ETCO<sub>2</sub> + D-Dimer</b>	%80	%86	0,880	
<b>ETCO<sub>2</sub> + Wells</b>	%77	%66	0,843	
<b>ETCO<sub>2</sub> + AVDSf</b>	%80	%84	0,880	
<b>PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradient+ Wells</b>	%70	%74	0,762	
<b>PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradient + D-Dimer</b>	%68	%70	0,749	
<b>AVDSf + D-Dimer</b>	%68	%80	0,787	

ETCO<sub>2</sub> ve AVDSf kombinasyonu için sensitivite %80, spesifite %84 olarak hesaplandı (EAA:0,880 p<0,001) (Tablo 14).

AVDSf ile D-dimer kombinasyonu için sensitivite %68, spesifite %80; AVDSf ile Wells skorunun kombinasyonu için sensitivite %70, spesifite %80 olarak hesaplandı (EAA:0,787 p<0,001) (Tablo 14).

ETCO<sub>2</sub> ile D-dimer kombinasyonu ile ETCO<sub>2</sub> ile Wells skorunun kombinasyonu %86 oranla hastalığı dışlamak için anlamlı bulunmuştur. Hastalığı dışlamada ETCO<sub>2</sub>'nin tek başına veya ETCO<sub>2</sub>'nin D-dimer ile kombinasyon şeklinde kullanımı arasında anlamlı fark görülmemiştir. Sonuç olarak tek başına ETCO<sub>2</sub> veya ETCO<sub>2</sub>'nin D-dimer ile birlikte kullanımının hastalığın dışlanmasında yüksek bir spesifiteye sahip olduğu görülmektedir (Tablo 14).

PE olan (Grup 1) rt-PA verilen hastalarda 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması  $16,83 \pm 3,25$ , 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması  $31,00 \pm 4,28$  olarak bulundu. PE olan (Grup 1) DMAH verilen hastalarda 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması  $23,7 \pm 4,9$ , 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması  $33,05 \pm 3,67$  olarak bulundu. PE olan (Grup 1) DMAH ve rt-PA tedavisi alan her iki hasta grubunda da tedavi öncesi ve 7. gün değerleri karşılaştırıldığında her 2 grupta da tedavi ile ETCO<sub>2</sub> değerlerinde düzelme olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Pulmoner emboli grubundaki hastaların verilen tedaviye göre 1. ve 7. gün ETCO<sub>2</sub> ortalama değerleri

Verilen Tedavi	ETCO <sub>2</sub> Değerleri		P değeri
	1.Gün	7.Gün	
rt-PA	$16,83 \pm 3,25$	$31,00 \pm 4,28$	<0,001
DMAH	$23,7 \pm 4,9$	$33,05 \pm 3,67$	

## 5.TARTIŞMA

PE yüksek mortalite-morbiditesi ve tekrarlama ihtimali nedeniyle, şüpheli semptomları ve bulguları olan hastalarda kısa zamanda tanı konulması ve alternatif diğer tanılarının ekarte edilmesi gereken önemli bir durumdur. PE'nin spesifik fizik muayene bulgusu veya bir tanı testi olmadığından, bu hastaların tanı aşamasında zorluklar yaşanabilmektedir. Tanı için birçok invaziv ve noninvaziv testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde acil servislerde her gün PE, obstrüktif akciğer hastalıkları ve kalp yetmezliği gibi ölü boşluk hacimlerini etkileyen patolojilerle sık olarak karşılaşmaktadır. PE, fizyolojik ölü boşluğun bir bileşeni olan  $VD_{alv}$ 'i artırarak fizyolojik ölü boşlukta bir artışa neden olmaktadır. Özellikle önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayan PE şüpheli semptomları olan bir kişide, herhangi bir kapnografik teknikte artmış olarak ölçülen  $VD_{alv}$ 'nin, orta ile büyük bir akut PE'yi işaret edebileceğini düşünmek akılcı bir yaklaşımdır. PE'nin klinik değerlendirmesinde  $VD_{alv}$ 'deki artış kapnografik yöntem ile ölçülen  $ETCO_2$  değeri ile hesaplanan  $PaCO_2-ETCO_2$  gradienti ve  $AVDSf$  ile hızlı, pratik ve yardımcı bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Son yıllara ait bazı çalışmalarda kapnografik bu yöntemin D-dimer veya Wells skorlaması ile birlikte kullanımının PE tanısının doğrulanması ve dışlanması konusunda yararlı ve destekleyici olduğu; özellikle seçilmiş düşük riskli hastalarda PE'nin dışlanması açısından ek prosedür ihtiyacını ortadan kaldıracabileceği; bazı yayınlarda masif PE tanılı hastalarda trombolitik tedavi yanıtlarının takibinde pratik bir yöntem olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (110).

Hemnes ve arkadaşları bir akademik üniversite hastanesinin acil servisinde veya yataklı servislerinde PE şüphesi olan toplam 298 hastayı incelemişler. Bu çalışmada tüm hastalara, son teknoloji tanısız görüntülemenin ilk 24 saati içinde ekspiryum havasında  $CO_2$  ölçümü yapılmış. PE tanısı alan hasta grubunda,  $ETCO_2$ , PE'si olmayan gruptan veya sağlıklı gönüllülerden önemli ölçüde daha düşük saptanmış. 36 mmHg'lik bir kesme noktasında, kapnografi ile %96,6'lık bir negatif öngörü değeri elde edilmiştir. Bu çalışmada Wells skoru ile %93,8'lik bir negatif prediktif değer saptanmış. Kapnografi sonuçlarını Wells skoru ile birleştirmek, negatif prediktif değeri %97,6'ya yükseltmiş (110).

PE şüpheli D-dimer düzeyi yüksek olan 100 hastanın dahil edildiği Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anlamlı olarak daha düşük bir ETCO<sub>2</sub> seviyesi ortaya konmuştur. Ayrıca PE'nin dışlandığı grupta ortalama ETCO<sub>2</sub> 28,5 mmHg tespit edilmiş. ETCO<sub>2</sub> için 34 mmHg eşik değerinde duyarlılık %100, özgüllük %8, pozitif prediktif değer %52,1 ve negatif prediktif değer %100 olarak bulunmuş. Bu durumda, ETCO<sub>2</sub> seviyesinin yüksek negatif prediktif değeri (%100), PE olasılığı düşük olan hastalarda PE olasılığını güvenle dışlayabilir. Bununla birlikte, kapnografik ölçümler tek başına PE tanısını dışlamak için yeterli değildir, ancak klinik olasılık ile birleştirildiğinde ileri tetkikleri ortadan kaldıran bir tanı koymaya yardımcı olur (111).

Rumpf ve arkadaşlarının yaptığı PE şüpheli D-dimer pozitif olan 100 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların ETCO<sub>2</sub> için en iyi kesme noktası 28 mmHg olarak tespit edilmiş. ETCO<sub>2</sub>'nin hassasiyeti %92,6, negatif prediktif değeri %94,2, özgüllüğü %83 ve pozitif prediktif değeri %79,2 olarak bulunmuştur. Otuz beş hastada (%35) hem düşük (PE olası olmayan) klinik olasılık hem de normal ETCO<sub>2</sub> ve yirmi sekiz hastada (%28) her ikisi de yüksek klinik olasılık (PE olası) ve anormal ETCO<sub>2</sub> tespit edilmiştir (112).

Basiri ve arkadaşlarının yaptığı 78 PE şüpheli hastanın dahil edildiği çalışmada PE tanısında ETCO<sub>2</sub> için en iyi kesme noktası 26,5 mmHg, sensitivite %67,6 ve spesifite %75,6 olarak tespit edilmiş. AVDSf için en iyi kesme noktası 0,17, sensitivite %78 ve spesifite %56,8 olarak bulunmuş. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, kapnografi acil durumlarda PE'yi hemen dışlamada etkili olabilir. PE'yi ekarte etmek için, ETCO<sub>2</sub> kapnografi parametreleri arasında en geçerli kriter olarak kabul edilir (113).

Yücel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PE şüphesi olan 100 hasta dahil edilmiş ve klinik olasılık skorlaması olarak Wells ve modifiye Geneva skoru kullanılarak değerlendirme yapılmış. D-dimer normal (<0,55 mg/dl) olan hastalarda PE dışlanmış. Hastaların ETCO<sub>2</sub> değerleri, BT anjiyografi yapılmadan önce kapnografi kullanılarak ölçülmüş. Eşzamanlı olarak arteriyel kan gazı analizi için arteriyel ponksiyon yapılmış. Pulmoner emboli hastaların %36'sında saptanmış ve ETCO<sub>2</sub> 28,5 mmHg olduğunda Wells ve modifiye Geneva skorlarına göre sırasıyla yüksek, orta ve düşük riskli gruplara ayrılmış. AVDSf<0,128 olan Wells ve Geneva skorlama

sistemi düşük olan hastaların %100'ünde akut veya subakut PE tanısı dışlanmış. Öte yandan, yüksek Wells ve yüksek modifiye Geneva skorlarının, klinik öngörü kuralları ve bir alternatif kullanılarak D-dimer testi ile basit bir yatak başı ölçüsü olarak kapnografi kullanılarak hesaplanan  $ETCO_2$  ve AVDSf değerlerine dayalı PE tanısında yardımcı olduğu gösterilmiş (114).

Rodger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PE şüphesi olan 246 hasta (yatan hastalar, ayaktan hastalar ve acil servise başvuran hastalar) çalışmaya dahil edilmiş. Negatif D-dimer sonucuyla %83 duyarlılık ve %58 özgüllük ile PE dışlanmıştır. Düşük tidal alveolar ölü boşluk fraksiyonunda PE, %80'lik bir duyarlılık ve %70'lik bir özgüllükle hariç tutulmuş. Her iki diyagnostik testin (alveolar ölü boşluk fraksiyonu ve D-dimer) kombinasyonu duyarlılığı %98'e yükseltmiş; bu şekilde daha fazla diyagnostik test yapılmadan akut veya subakut PE dışlanmıştır (115).

Kline ve arkadaşlarının yaptığı 170 hastayı içeren çalışmada hastaların 26'sında (%15) PE doğrulanmış ve 144'ünde (%85) emboli ekarte edilmiştir. PE olan grupta AVDSf =  $0,31 \pm 0,13$  ve PE olmayan grupta AVDSf =  $0,06 \pm 0,10$  ( $p < 0,05$ ) olarak bulunmuş. Yanlış negatif oranlarla ilgili olarak, PE olan grupta 26 hastanın 3'ünde AVDSf normal bulunmuş ( $< 0,2$ ) ve D-dimer konsantrasyonları 26 hastanın 4'ünde normal bulunmuş ( $< 0,5 \mu\text{g/L}$ ). Normal bir AVDSf ve D-dimer konsantrasyon kombinasyonu, PE'nin ekarte edilmesinde %100 duyarlı bulunmuş. Ayaktan hastalarda AVDSf  $< 0,2$  ve D-dimer  $< 0,5 \mu\text{g/L}$  bulunması akut PE olasılığını azalttığı tespit edilmiştir (116).

Bizim çalışmamızda da PE olan grupta (Grup 1) 1. Gün  $ETCO_2$  ortalaması  $22,78 \pm 5,14$  mmHg, 7. Gün  $ETCO_2$  ortalaması  $30,87 \pm 8,76$  mmHg olarak saptandı ( $p < 0,05$ ). PE olmayan grupta (Grup 2) 1. Gün  $ETCO_2$  ortalaması  $31,82 \pm 5,58$  mmHg olarak saptandı. PE olan ve olmayan grup kıyaslandığında PE olanlarda olmayanlara göre  $ETCO_2$  daha düşük bulundu.

PE olan hastalar klinik olarak sınıflandığında masif PE grubundaki hastalarda  $ETCO_2$  diğer iki gruba göre daha düşük olduğu görüldü.

Tek başına  $ETCO_2$ 'nin AVDSf ve  $PaCO_2-ETCO_2$  gradientine göre spesifitesi daha yüksek bulundu (sırasıyla %86, %76, %76). Negatif prediktif değer olarak tek başına

ETCO<sub>2</sub>, AVDSf ve PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub>'ye göre daha yüksek bulundu (sırasıyla %79,63, %74,47, %74,47). Pozitif prediktif değer olarak ise tek başına ETCO<sub>2</sub>, AVDSf ve PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub>'ye göre daha yüksek bulundu (sırasıyla %84,78, %71,70, %71,70) (Tablo 16).

**Tablo.16.** Grup 1 ve Grup 2 hastalarda ETCO<sub>2</sub>, AVDSf ve PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradient için spesifite, NPD ve PPD

	Spesifite	NPD	PPD
ETCO <sub>2</sub>	%86	%79	%84
AVDSf	%76	%74	%71
PaCO <sub>2</sub> -ETCO <sub>2</sub> gradient	%76	%74	%71
NPD: Negatif prediktif değer PPD: Pozitif prediktif değer			

Çalışmamızın sonuçlarına göre PE'yi ekarte etmede tek başına ETCO<sub>2</sub>'nin, ETCO<sub>2</sub> + D-dimer kombinasyonu ile karşılaştırıldığında tek başına ETCO<sub>2</sub>'nin de kombinasyonlar kadar spesifitesinin yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 14).

Tek başına AVDSf'nin spesifitesi %76 iken, D-dimer ile kombine edildiğinde spesifitesi %80 olarak tespit edildi. ETCO<sub>2</sub> ölçümüyle hesaplanan AVDSf'nin hastalığı dışlamada ETCO<sub>2</sub> kadar etkili olmadığı, ek bir parametreye ihtiyaç olduğu görüldü (Tablo 14).

Pozitif prediktif değer açısından bakıldığında ise tek başına ETCO<sub>2</sub>'nin AVDSf ve PaCO<sub>2</sub>-ETCO<sub>2</sub> gradientine göre daha değerli olduğu, gerçek hastaları tespit etmede diğer parametrelere göre daha güvenilir olduğu tespit edildi (Tablo 16).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi Hemnes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ETCO<sub>2</sub> 36mmHg'lik bir cut off noktasında, kapnografi %96,6'lık bir negatif öngörü değeri elde etti. Wells skoru ise %93,8'lik bir negatif prediktif değere sahipti. Kapnografi sonuçlarını Wells skoru ile birleştirmek, negatif prediktif değeri %97,6'ya yükseltti. Yine bizim çalışmamıza benzer şekilde Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ETCO<sub>2</sub> için 34 mmHg eşik değerinde duyarlılık %100, özgüllük %8, pozitif prediktif değer %52,1 ve negatif prediktif değer %100 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda alveoler ölü boşluk fraksiyonu için %74 sensitivite, %76 spesifite ile birlikte en iyi cut off noktası 230 mL olarak bulundu. Negatif prediktif değer

%74,47, pozitif prediktif değer %71,7 olarak bulundu (EAA:0,778 p değeri:0,00). Benzer şekilde Kline ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PE olan grupta AVDSf =  $0,31 \pm 0,13$  ve PE olmayan grupta AVDSf =  $0,06 \pm 0,10$  ( $p < 0,05$ ) olarak bulunmuş. Yanlış negatif oranlarla ilgili olarak, PE olan grupta 26 hastanın 3'ünde AVDSf normaldi ( $<0,2$ ) ve D-dimer konsantrasyonları 26 hastanın 4'ünde normaldi ( $<0,5$   $\mu\text{g/L}$ ). Normal bir AVDSf ve D-dimer konsantrasyonunun kombinasyonu, PE'nin ekarte edilmesinde %100 duyarlıydı. Ayaktan hastalarda AVDSf $<0,2$  ve D-dimer $<0,5$   $\mu\text{g/L}$  bulunması akut PE olasılığını azalttığı tespit edilmiştir. PE olan hastalarda AVDSf'nin arttığı gösterilmiştir.

PE olan (Grup 1) hastaların tedaviden önce 1. gün ve tedavi sonrası 7. gün ETCO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında her iki tedavi (DMAH ve rt-PA) grubunda da anlamlı düzelme olduğu tespit edildi. Bu şekilde ölçülen ETCO<sub>2</sub>'nin tedavi ve klinik seyir takibinde kullanılmasının faydalı olabileceği şeklinde değerlendirildi (Tablo 15).

Hastalığın ağırlılığının değerlendirilmesinde masif PE olan hasta sayısının az olmasına rağmen anlamlı fark görölmüştür. Ancak daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalarla bulguların desteklenmesi gerektiği düşünölmektedir (Tablo 13).

Yukarıda literatürden örnekler verdiğimiz eski çalışmalarda, kapnografi ile ölçülen ETCO<sub>2</sub> ve alveoler ölü boşluk fraksiyon değerlerinin PE tanısının desteklenmesinde veya PE tanısının dışlanmasında yararlı olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmalarda ETCO<sub>2</sub>'nin PE şüphesi olan hastaları tarama ve tanıyı dışlama için de kullanılabilir hızlı, güvenli, güvenilir ve noninvaziv bir hasta başı testi olduğu vurgulanmaktadır. Bir tarama aracı olarak klinik olasılıkla ve D-dimer ile kombinasyon halinde kullanılırsa, hastaların yalnızca küçük bir kısmında BT anjiyografi gibi ileri tanısal tetkiklere ihtiyaç olacağı bildirilmektedir. Ancak PE şüpheli hastalarda önceden mevcut olan kardiyopulmoner hastalıkların alveoler ölü boşluk hacimlerini etkileyebileceğini; ayrıca alveoler ölü boşluk artışı oluşturmayan periferik, küçük embolilerin atlanabilme olasılığı bu kapnografik yöntemin PE'de kullanım değerini düşürebileceğini ve sınırlayabileceğini unutmamak gerekir.

Bizim çalışmamızın sonuçları, PE şüpheli hastaların tanısal yönden değerlendirilmesi aşamasında yatak başında kapnografi ile hızlı ve pratik olarak ölçülen ETCO<sub>2</sub>'nin tek başına veya Wells skoru ve/veya D-dimer ile birlikte değerlendirilmesinin, tanısal

süreçlerde tanıyı destekleyici yardımcı bir test olarak kullanılabilceğini; PE tanısı alan hastalarda kapnografik yöntemin hastaların tedavi yanıtı ve klinik seyir takibinde yardımcı, pratik noninvaziv bir araç olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlar, kapnografinin PE şüpheli hastaların tanısall yönden değerlendirilmesi aşamasında ve yine PE tanısı alan hastaların klinik seyir takibinde kullanımını desteklemektedir. Yine sonuçlar kapnografinin PE tanısı alan hastalarda, hastalığın ağırlık derecesinin değerlendirilmesinde de faydalı bir araç olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir. Ucuz ve pratik olan bu yöntemin daha geniş hasta sayılarını kapsayan, yeni prospektif çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

## 6.SONUÇLAR

- 1) Araştırmaya PE şüphesi olan 100 hasta dahil edildi. Bu hastaların tamamına BT anjiyografi çekildi ve 50 hasta PE tanısı aldı (Grup 1), diğer 50 hastada PE ile uyumlu dolum defekti görülmedi (Grup 2).
- 2) Hastaların (Grup 1 + Grup 2) %45'i erkek (n=45) %55'i kadın (n=55) idi.
- 3) Hastaların (Grup 1 + Grup 2) yaş ortalaması 63±15 olarak bulundu.
- 4) Hastaların (Grup 1 + Grup 2) %64'ü hiç sigara kullanmamış, %27'si bırakmış ve %9'u aktif kullanıcıydı.
- 5) Hastalarda (Grup 1 + Grup 2) başvuru semptomu en sık nefes darlığı ve taşikardi şeklindeydi.
- 6) Hastalarda (Grup 1 + Grup 2) en sık predispozan durum son 1 ay içerisinde geçirilmiş cerrahi ve immobilizasyon olarak görüldü.
- 7) Hastaların (Grup 1 + Grup 2) 26'sında DVT tespit edildi. DVT'si olan hastaların 24'ünde PE saptandı (Grup 1), diğer 2 hastada PE saptanmadı (Grup 2). DVT'si olan 26 hastanın 18'inde DVT'ye ait klinik bulgu mevcuttu.
- 8) Wells klinik skorlaması PE olan grupta (Grup 1) %64 orta, %36 yüksek klinik olasılık; PE olmayan grupta (Grup 2) %82 orta, %18 yüksek klinik olasılık olduğu görüldü. PE'yi ekarte etmek için Wells skoru anlamlı olarak bulundu (p:0,043).
- 9) PE saptanan grupta (Grup 1) 18 hastada ana pulmoner arterde, 15 hastada lobar dalda, 16 hastada segmental dalda ve 1 hastada subsegmental dalda dolum defekti saptandı.
- 10) PE olan hastaların (Grup 1) 3'ü masif, 22'si submasif, 25'i nonmasif gruptaydı.
- 11) Ortalama PAB; PE saptanan grupta (Grup 1) 31±14 mmHg, PE olmayan grupta (Grup 2) ise 26±12 mmHg olarak bulundu.
- 12) Hastalarda (Grup 1 + Grup 2) en çok görülen ek kronik hastalıklar malignite, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kronik renal yetmezlik ve konjestif kalp yetmezliğiydi.

- 13) Hastaların (Grup 1 + Grup 2) EKO değerlendirme sonuçlarına göre 30 hastada sağ kalp yetmezliği bulguları görüldü. Bu hastaların 23'ü PE grubundaydı (Grup 1).
- 14) Başlangıç tedavisi olarak PE grubundaki (Grup 1) hastaların 44'üne DMAH, 6'sına r-tPA başlandı. İdame tedavide ise 33 hastaya DMAH, 15 hastaya vitamin K antagonisti ve 2 hastaya YOAK ilaçlar başlandı.
- 15) PE olan grupta (Grup 1) 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 22,78 ± 5,14 mmHg, 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 30,87 ± 8,76 mmHg olarak saptandı (p<0,05).
- 16) PE olan grupta (Grup 1) tanı anındaki PaCO<sub>2</sub> - ETCO<sub>2</sub> gradient ortalaması 11,48 ± 6,95 mmHg olarak saptandı.
- 17) PE olan grupta (Grup 1) tanı anındaki AVDSf ortalaması 310 ± 160 mL olarak saptandı.
- 18) PE olmayan grupta (Grup 2) 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 31,82 ± 5,58 mmHg olarak saptandı.
- 19) PE olmayan grupta (Grup 2) PaCO<sub>2</sub> - ETCO<sub>2</sub> gradient ortalaması 6,5 ± 4,84 mmHg olarak bulundu.
- 20) PE olmayan grupta (Grup 2) tanı anındaki AVDSf ortalaması 160 ± 110 mL olarak bulundu.
- 21) PE olan ve olmayan grupta 1. Gün ETCO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> - ETCO<sub>2</sub> gradient ve AVDSf arasında anlamlı fark saptandı (p<0,05).
- 22) Masif PE grubunda 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 15,66 ± 3,21 mmHg, 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 33,00 ± 4,58 mmHg olarak bulundu (p:0,003).
- 23) Submasif PE grubunda 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 20,90 ± 4,17 mmHg, 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 27,68 ± 11,65 mmHg olarak bulundu (p:0,036).
- 24) Nonmasif PE grubunda 1. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 25,28 ± 4,67 mmHg, 7. Gün ETCO<sub>2</sub> ortalaması 33,54 ± 4,07 mmHg olarak bulundu (p<0,05).
- 25) PE'yi dışlamak amacıyla %78 sensitivite ve %86 spesifite oranlarıyla ETCO<sub>2</sub> için en iyi kesme noktasını 26,5 mmHg olarak tespit edildi. Bu değer için

pozitif prediktif değer %84,78 iken negatif prediktif değer %79,63 olarak saptandı. EAA:0,881, p değeri:0,00 olarak hesaplandı.

- 26) ETCO<sub>2</sub> ile D-dimer kombinasyonu ile ETCO<sub>2</sub> ile Wells skorunun kombinasyonu %86 spesifite oranı ile hastalığı dışlamak için anlamlı bulunmuştur.
- 27) ETCO<sub>2</sub>'nin D-dimer veya Wells skoru kombinasyonu ile veya tek başına ETCO<sub>2</sub>'nin hastalığı dışlamada aralarında anlamlı fark görülmemiştir.
- 28) PaCO<sub>2</sub> - ETCO<sub>2</sub> gradienti için %66 sensitivite ve %76 spesifite oranlarıyla en iyi kesme noktasını 8,5 mmHg olarak tespit edildi. EAA:0,727 ve p değeri:0,00 olarak hesaplandı.
- 29) Alveoler ölü boşluk fraksiyonu için %74 sensitivite, %76 spesifite ile birlikte en iyi kesme noktası 230 mL olarak bulundu. EAA:0,778 p değeri:0,00 olarak hesaplandı.
- 30) ETCO<sub>2</sub> ve AVDSf kombinasyonu için sensitivite %80, spesifite %84 olarak hesaplandı (p:0,00).
- 31) PE olan grupta (Grup 1) hastaların tedavi öncesi (1. gün) ve tedavi sonrası (7. gün) ETCO<sub>2</sub> değerlerine bakıldığında, hastaların tedavi sonrası 7. günde ETCO<sub>2</sub> değerlerinde anlamlı düzelme olduğu görüldü.
- 32) PE olan (Grup 1) DMAH ve rt-PA tedavisi alan her iki hasta grubunda da tedavi öncesi ve 7. gün değerleri karşılaştırıldığında her 2 grupta da tedavi ile ETCO<sub>2</sub> değerlerinde düzelme olduğu görüldü (p:0,00).
- 33) Çalışmamız PE şüpheli hastaların tanısal yönden değerlendirilmesi aşamasında yatak başında kapnografi ile hızlı ve pratik olarak ölçülen ETCO<sub>2</sub>'nin tek başına veya Wells skoru ve/veya D-dimer ile birlikte değerlendirilmesinin, tanısal süreçlerde tanıyı destekleyici yardımcı bir test olarak kullanılabilceğini; PE tanısı alan hastalarda kapnografik bu yöntemin hastaların klinik ağırlık derecesinin tayininde ve tedavi yanıtı ve klinik seyir izleminde yardımcı, pratik noninvaziv bir araç olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

34) Ucuz ve pratik olan bu kapnografik yöntemin daha geniş hasta sayılarını kapsayan, yeni prospektif çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.



## 7.KAYNAKLAR

1. Robin ED, Julian DG, Travis DM, Crump CH. A physiologic approach to the diagnosis of acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 1959;260(12):586-91.
2. Sade LE. Acute Pulmonary Embolism Diagnosis and Treatment Guidelines (ESC 2014). 2015. p. 7-11.
3. Arseven O BZ, Cöplü L, Erol S, Oguzulgen İ, Okumus G, Önen Z, Öngen H, Özgür E, Sevinc C, Topcu F, Ucar E, Uzun O, Yıldızeli B. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. Arseven O BZ, editor: Optimus Yayıncılık; 2021 January 2021. 132 p.
4. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MH, Laterveer L, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest*. 2007;131(2):517-23.
5. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23\_suppl\_1):I-4-I-8.
6. Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, Barbero E, Escobar-Morreale H, Cohen AT, et al. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187648.
7. Shrivastava S, Ridker P, Glynn R, Goldhaber S, Moll S, Bounameaux H, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(6):1208-14.
8. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006;114(2):e28-e32.
9. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(3):370-2.
10. raporu pttvtu. pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu 2021.
11. Kopturk N, Oguzulgen IK, Demir N, Demirel K, Ekim N. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circulation Journal*. 2005;69(8):981-6.
12. Bertolletti L, Le Gal G, Aujesky D, Sanchez O, Roy P-M, Verschuren F, et al. Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients with pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2013;132(1):32-6.
13. Hendriksen JM, Geersing G-J, Lucassen WA, Erkens PM, Stoffers HE, Van Weert HC, et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *Bmj*. 2015;351.
14. 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.

- American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;159(3):864-71.
15. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Archives of internal medicine*. 2002;162(7):747-56.
  16. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Büller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(14):1631-5.
  17. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Jama*. 2014;311(11):1117-24.
  18. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart & Lung*. 2015;44(4):327-34.
  19. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *European heart journal*. 2007;28(2):224-9.
  20. 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;100(3):598-603.
  21. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart*. 1997;77(4):346-9.
  22. Vieillard-Baron A, Qanadli S, Antakly Y, Fourme T, Loubieres Y, Jardin F, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive care medicine*. 1998;24(5):429-33.
  23. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008;133(2):358-62.
  24. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(22):2317-27.
  25. Page P. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama*. 2006;295(2):172-9.
  26. Carrier M, Righini M, Wells P, Perrier A, Anderson D, Rodger M, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of

- the management outcome studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(8):1716-22.
27. Koukouraki SI, Hatzidakis AA, Mitrouska I, Stathaki MI, Perisinakis K. Does lung perfusion scintigraphy continue to have a role in the clinical management of patients suspected of pulmonary embolism in the CT pulmonary angiography era? *Annals of nuclear medicine*. 2018;32(10):709-14.
  28. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007;298(23):2743-53.
  29. Ling I, Naqvi H, Siew T, Loh N, Ryan G. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Internal medicine journal*. 2012;42(11):1257-61.
  30. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Bmj*. 1998;316(7124):17-20.
  31. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *American Journal of Roentgenology*. 2007;189(5):1071-6.
  32. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Annals of internal medicine*. 2010;152(7):434-43.
  33. 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;210(3):689-91.
  34. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal P-A, Féral-Pierssens A-L, et al. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *Jama*. 2018;319(6):559-66.
  35. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Annals of internal medicine*. 2001;135(2):98-107.
  36. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *New England journal of medicine*. 2007;357(22):2277-84.
  37. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL, Bajc M, Goldhaber SZ, et al. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(2):140-9.

38. Musset D, Parent F, Meyer G, Maître S, Girard P, Leroyer C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *The Lancet*. 2002;360(9349):1914-20.
39. Van Beek EJ, Kuyser PM, Schenk BE, Brandjes DP, Ten Cate JW, Büller HR. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism: frequency and clinical validity. *Chest*. 1995;108(1):170-3.
40. Perrier A, Miron M-J, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Archives of internal medicine*. 2000;160(4):512-6.
41. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*. 2001;85(6):628-34.
42. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121(3):877-905.
43. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.
44. Aujesky D, Roy P-M, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2011;378(9785):41-8.
45. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(8):1041-6.
46. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*. 2010;170(15):1383-9.
47. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113(4):577-82.
48. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(5):1165-71.
49. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.

50. Members ATF, Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2008;29(18):2276-315.
51. Jimenez D, Aujesky D, Diaz G, Monreal M, Otero R, Marti D, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(9):983-91.
52. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):7S-47S.
53. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2020;41(4):543-603.
54. Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Venner TJ, Shaughnessy SG. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;80(09):413-7.
55. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Annals of internal medicine*. 1993;119(2):104-9.
56. Colman RW. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
57. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine*. 2004;140(3):175-83.
58. Merli G, Spiro TE, Olsson C-G, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Annals of internal medicine*. 2001;134(3):191-202.
59. Findik S, Erkan ML, Selçuk MB, Albayrak S, Atici AG, Doru F. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in the treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration*. 2002;69(5):440-4.
60. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 2001;119(1):176S-93S.
61. Kayaalp SO. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*: Hacettepe Taş Kitapçılık Limited Şti.; 2005.

62. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz H-J, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*. 2004;427(6974):537-41.
63. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *Journal of internal medicine*. 2014;275(1):1-11.
64. Investigators E. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(26):2499-510.
65. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N engl j med*. 2013;369:799-808.
66. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
67. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-18.
68. Investigators EP. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *New England journal of medicine*. 2012;366(14):1287-97.
69. Zhang Z, Liu W, Zhang Y, Wang G, Yan C, Wang H, et al. Clinical efficacy of rivaroxaban in prevention and treatment of postoperative deep vein thrombosis for severe traumatic brain injury. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2017;97(45):3558-61.
70. Investigators H-V. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-15.
71. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. 1997;80(2):184-8.
72. Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, et al. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. *Circulation*. 1996;94(6):1233-8.
73. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(3):520-6.
74. Jerjes-Sanchez C, Ramírez-Rivera A, de Lourdes García M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 1995;2(3):227-9.
75. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e419S-e96S.

76. Meneveau N, Seronde M-F, Blonde M-C, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006;129(4):1043-50.
77. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2010;125(3):e82-e6.
78. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *European heart journal*. 2014;35(12):758-64.
79. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2009;20(11):1431-40.
80. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2011;124(19):2139-44.
81. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest*. 2010;137(1):164-70.
82. Fukuda I, Taniguchi S. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: from Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. *Surgery today*. 2011;41(1):1-6.
83. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *The Lancet*. 2003;362(9383):523-6.
84. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *Bmj*. 2011;342.
85. Prandoni P, Barbar S, Milan M, Vedovetto V, Pesavento R. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: new scenarios and opportunities. *European journal of internal medicine*. 2014;25(1):25-30.
86. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(17):1780-9.
87. Carrier M, Rodger M, Wells P, Righini M, Le Gal G. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(6):1119-25.
88. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(21):1959-67.

89. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;367:1979-87.
90. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis.* 2012;18(3):281-8.
91. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine.* 2001;345(20):1465-72.
92. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011;124(18):1973-81.
93. Inagaki T, Terada J, Yahaba M, Kawata N, Jujo T, Nagashima K, et al. Heart rate and oxygen saturation change patterns during 6-min walk test in subjects with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory care.* 2018;63(5):573-83.
94. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal.* 2016;37(1):67-119.
95. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal.* 2022;43(38):3618-731.
96. Freed DH, Thomson BM, Berman M, Tsui SS, Dunning J, Sheares KK, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2011;141(2):383-7.
97. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;62(25S):D92-D9.
98. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(4):319-29.
99. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension: results of a multicenter registry. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;10(11):e004029.
100. Whitaker D. Time for capnography—everywhere. Wiley Online Library; 2011. p. 544-9.
  101. Ward KR, Yealy DM. End-tidal carbon dioxide monitoring in emergency medicine, part 2: clinical applications. *Academic Emergency Medicine*. 1998;5(6):637-46.
  102. Long B, Koyfman A, Vivirito MA. Capnography in the emergency department: a review of uses, waveforms, and limitations. *The Journal of emergency medicine*. 2017;53(6):829-42.
  103. ÇINAR O. Acil serviste kapnografi kullanımı. *Türkiye Acil Tıp Dergisi*. 2011;11(2):80-9.
  104. Thompson JE, Jaffe MB. Capnographic waveforms in the mechanically ventilated patient. *Respiratory care*. 2005;50(1):100-9.
  105. Bhavani-Shankar K, Kumar A, Moseley H, Ahyee-Hallsworth R. Terminology and the current limitations of time capnography: A brief review. *Journal of clinical monitoring*. 1995;11:175-82.
  106. Bhavani-Shankar K, Philip JH. Defining segments and phases of a time capnogram. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;91(4):973-7.
  107. Blanch L, Romero P, Lucangelo U. Volumetric capnography in the mechanically ventilated patient. *Minerva anesthesiologica*. 2006;72(6):577-86.
  108. Öncel T, Oksimetre P. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. Cilt. 2006;4:96-106.
  109. Rumpf TH, Križmarić M, Grmec Š. Capnometry in suspected pulmonary embolism with positive D-dimer in the field. *Critical Care*. 2009;13(6):1-9.
  110. Hemnes A, Newman A, Rosenbaum B, Barrett T, Zhou C, Rice T, et al. Bedside end-tidal CO<sub>2</sub> tension as a screening tool to exclude pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2010;35(4):735-41.
  111. Ozdemir M, Sonmez BM, Yilmaz F, Yilmaz A, Duyan M, Komut S. Is bedside end-tidal CO<sub>2</sub> measurement a screening tool to exclude pulmonary embolism in emergency department? *Journal of Clinical Medicine Research*. 2019;11(10):696.
  112. Rumpf TH, Križmarić M, Grmec Š. Capnometry in suspected pulmonary embolism with positive D-dimer in the field. *Critical Care*. 2009;13:1-9.
  113. Basiri R, Kamali Yazdi E, Bizhani A, Sepehri Shamloo A. The diagnostic value of end-tidal carbon dioxide (EtCO<sub>2</sub>) and alveolar dead space (AVDS) in patients with suspected pulmonary thrombo-embolism (PTE). *Journal of Cardio-Thoracic Medicine*. 2015;3(2):303-8.
  114. Yücel ZS, Akkaş M. The combined use of end-tidal carbon dioxide and alveolar dead space fraction values in the diagnosis of pulmonary embolism. *Pulmonology*. 2020;26(4):192-7.

115. 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;120(1):115-9.
116. Kline JA, Meek S, Boudrow D, Warner D, Colucciello S. Use of the alveolar dead space fraction ( $V_d/V_t$ ) and plasma D-dimers to exclude acute pulmonary embolism in ambulatory patients. *Academic emergency medicine*. 1997;4(9):856-63.



## 8.EKLER

### Ek 1.Etik Kurul Kararı



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/742-795-

22.09.2022

Sayın Prof. Dr. Atilla Güven ATICI

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Pulmoner emboli şüpheli hastaların tanısında ekspiryum havasındaki end tidal karbondioksit ölçümünün önemi başlıklı OMÜ KAEEK 2021/548 Karar nolu nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 24.11.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Ramis ÇOEAK  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## Ek 2. Benzerlik Oranı

### ORIJİNALLIK RAPORU

% <b>17</b>	% <b>16</b>	% <b>3</b>	% <b>0</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	%5
2	<a href="http://toraks.org.tr">toraks.org.tr</a> İnternet Kaynağı	%3
3	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	%2
4	<a href="http://www.anadoluissagligi.com">www.anadoluissagligi.com</a> İnternet Kaynağı	%1
5	<a href="http://9lib.net">9lib.net</a> İnternet Kaynağı	<%1
6	<a href="http://acikerisim.dicle.edu.tr">acikerisim.dicle.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<%1
7	<a href="http://acikerisim.omu.edu.tr">acikerisim.omu.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<%1
8	<a href="http://acikerisim.ybu.edu.tr:8080">acikerisim.ybu.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<%1
9	<a href="http://acikerisim.erbakan.edu.tr">acikerisim.erbakan.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<%1