

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA
KARDİYAK ENZİMLERİN VE BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN
PROGNOSTİK ÖNEMİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Elif BABAOĞLU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. H. Canan HASANOĞLU

Ankara, 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince hoşgörü ve sabırla, bilgi ve deneyimlerini paylaşan hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. H. Canan HASANOĞLU'na;

Asistanlığım süresince kendisinden çok şey öğrendiğim ve tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Ayşegül KARALEZLİ'ye;

Tez çalışmama katkılarından dolayı Uzm. Dr. Ayşegül ŞENTÜRK ve Uzm. Dr. Hatice KILIÇ'a;

Birlikte çalıştığımız Uzm. Dr. Mükremin ER, Uzm. DR. Emine ARGÜDER, Uzm. Dr. Habibe HEZER'e;

Rotasyonlarım sırasında, eğitimime katkıda bulunan Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Mehmet TAŞYARAN'a, Radyoloji Klinik Şefi Prof. Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU'na, Kardiyoloji Klinik Şefi Prof. Dr. Engin BOZKURT'a, Endokrinoloji Klinik Şefi Prof. Dr. Bekir Çakır'a, Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Murat SÜHER'e, Anestezi ve Reanimasyon Klinik Şefi Doç. Dr. Abdulkadir BUT'a; Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi 1. Göğüs Cerrahisi Klinik Şefi Prof. Dr. Nurettin KARAOĞLANOĞLU'na; 4. Göğüs Hastalıkları Klinik Şefi Doç. Dr. Nermin ÇAPAN ve Klinik Şef Yardımcısı Uzm. Dr. Müjgan GÜLER'e,

İstatistiksel değerlendirme konusundaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Derya ÖZTUNA'ya;

Birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarım, hemşireler ve tüm klinik personeline;

Her koşulda yanımda olan eşime, kızıma ve aileme gönülden teşekkür ederim.

Dr. Elif BABAOĞLU

ANKARA/ 2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım.....	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3. Risk faktörleri.....	4
2.4. Patofizyoloji, klinik belirti ve bulgular.....	8
2.5. Tanı.....	11
2.6. Pulmoner Tromboemboli Ayırıcı Tanısı.....	16
2.7. Laboratuvar Bulguları.....	17
2.7.1. Akciğer Grafisi.....	17
2.7.2. Elektrokardiyogram (EKG).....	17
2.7.3. Ekokardiyografi (EKO).....	17
2.7.4. Arteriyel Kan Gazı (AKG).....	18
2.7.5. D-Dimer.....	18
2.7.6. Kan biyokimyası ve akut faz reaktanları.....	19
2.7.7. Kardiyak troponinler (cTn).....	21
2.7.8. Natriüretik peptidler(NP).....	22
2.7.9. Diğer kardiyak hasar belirteçleri.....	23
2.7.10. Akciğer sintigrafisi.....	24
2.7.11. Akciğer Tomografisi.....	25
2.7.12. Alt ekstremite venöz ultrasonografi (USG).....	25
2.7.13. Magnetik Rezonans (MR) Görüntüleme.....	25
2.7.14. Pulmoner Anjiyografi.....	25
2.8. Tedavi.....	26
2.8.1. İlaç Tedavisi.....	26
2.8.2. Cerrahi Tedavi.....	28
2.8.3. Destek tedavisi.....	29
3. YÖNTEM VE HASTALAR.....	30
3.1. İstatistiksel analiz.....	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61

ÖZET

Pulmoner tromboembolizm (PTE), pulmoner arterin kan pıhtısı ile ani tıkanması sonucunda oluşan klinik tablodur ve miyokard infarktüsünden sonra en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır. Tedavi edilmeyen PTE olgularında mortalite oranı %25-30 dolaylarındayken, tedavi edilenlerde bu oran %2-8'e kadar düşer. Pulmoner tromboembolizm olguları klinik olarak masif, submasif ve non-masif olarak sınıflandırılır. Günümüzde masif PTE hastaları gibi submasif PTE hastalarına da kontrendikasyon yoksa trombolitik verilmesi görüşü öne çıkmaktadır. PTE alt tipinin tanımlanmasında ekokardiyografi ve akciğer bilgisayarlı tomografi tetkiki yapılması gereklidir, ancak her hastanede acil şartlarında ulaşılamamaktadır. Bu nedenle masif ve submasif PTE hastalarının, nonmasif hastalardan ayırt edilmesini sağlayacak biyokimyasal belirteçlerin saptanması önemlidir. Bu çalışmanın amacı PTE klinik alt gruplarının ayırımında kullanılabilecek belirteçlerin saptanmasıdır.

Çalışmaya 98 PTE hastası dahil edildi. TBT çekilerek PTE tespit edilen hastalar çalışmaya alındı. Hastalar klinik olarak masif (n=13), submasif (n=50) ve nonmasif (n=35) olarak üç gruba ayrıldı. Tüm hastaların ilk başvurudaki plazma troponin I, NT pro-BNP, CK, CK-MB, AST, ALT, LDH, ALP, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, ürik asit, Na, K, Cl, sedimentasyon hızı, CRP, D-dimer düzeyleri kaydedildi.

Masif ve submasif PTE hastaları ile nonmasif PTE hastaları karşılaştırıldığında LDH ($p<0,001$), üre ($p=0,014$), ürik asit ($p<0,001$), troponin I ($p<0,001$), NT-proBNP ($p<0,001$) ve D-Dimer ($p<0,001$) masif ve submasif grupta anlamlı olarak yüksek bulunurken; sedimentasyon hızı ($p=0,004$) nonmasif grupta anlamlı olarak yüksek saptandı.

Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanan LDH, üre, ürik asit, troponin I, NT-pro-BNP, D-Dimer ve sedimentasyon düzeyleri için korelasyon testi yapıldı. Bu parametrelerden sedimentasyon hariç tümünde emboli tipi ile pozitif korelasyon; sedimentasyon düzeyleri açısından ise negatif korelasyon tespit edildi. Korelasyon katsayıları ölçülen biyokimyasal belirteçler için şöyleydi: LDH (0,41, $p=0,001$); üre (0,35, $p=0,001$); ürik asit (0,35, $p=0,001$); troponin I (0,51, $p=0,001$); NT-proBNP (0,43, $p=0,001$); D-Dimer

(0,46, p=0,001) ve sedimentasyon (-0,33, p=0,001). Buna göre emboli tipi ile en fazla pozitif korelasyon troponin I, D-Dimer ve NT-proBNP düzeyleri arasında bulundu.

Bu çalışmada masif ve submasif PTE hastalarının, nonmasif hastalardan ayırdedilmesini sağlayabilecek birçok biyokimyasal belirteç saptandı. Masif ve submasif PTE gruplarında LDH, üre, ürik asit, troponin I, NT-pro BNP, D-dimer nonmasif PTE hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek; sedimentasyon ise anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu. Buna göre, acile ilk başvuran hastalarda bu belirteçlere dikkat ederek masif veya submasif PTE hastalarının nonmasif PTE hastalarından ayırt edilmesi mümkün olabilir ve hızla trombolitik tedavi basamağına geçilmesi sağlanabilir. Özellikle ekokardiyografi veya multidetektör bilgisayarlı tomografi olanağı olmayan durumlarda, kardiyak enzimler ve biyokimyasal belirteçler PTE hastalarında tedavi seçiminde yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner tromboemboli, kardiyak enzimler, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, sedimentasyon hızı, CRP, D-dimer

ABSTRACT

Prognostic importance of cardiac enzymes and biochemical markers in patients with thromboembolism

Pulmonary thromboembolism (PTE) is a disorder characterized by sudden occlusion of pulmonary artery by blood clots and it is the second most common cardiovascular disorder following myocardial infarction. Mortality rate in untreated PTE cases can be as high as 25-30%, while this rate will drop to 2-8% by drug treatment. Pulmonary thromboembolism cases can be clinically classified as massive, sub-massive and non-massive. Today, it is accepted that thrombolytic therapy should be administered to patients with sub-massive PTE as well as those with massive PTE unless there is a contraindication. Although echocardiography and pulmonary computerized tomography is valuable in determining the PTE sub-type, these techniques are not available in all emergency settings in hospitals. Therefore, it may be valuable to differentiate these sub-types by examining biochemical markers. The aim of this study is to determine biochemical markers that can be used for differentiating clinical sub-types of PTE.

A total of 98 PTE patients were included in the study. PTE cases were confirmed by computerized tomography. The patients were classified in massive (n=13), sub-massive (n=50) and non-massive (n=35) sub-types. For all patients plasma levels of the following markers were recorded during admission: Troponin I, NT pro-BNP, CK, CK-MB, AST, ALT, LDH, ALP, GGT, bilirubin, urea, creatinine, uric acid, Na, K, Cl, sedimentation rate, CRP and D-dimer.

When biochemical measurements were compared among patient groups, LDH ($p<0,001$), urea ($p=0,014$), uric acid ($p<0,001$), troponin I ($p<0,001$), NT-proBNP ($p<0,001$) and D-Dimer ($p<0,001$) levels were significantly higher in the massive and sub-massive groups and the sedimentation rate was significantly higher ($p=0,004$) in the non-massive group.

For the significantly different parameters such as LDH, urea, uric acid, troponin I, NT-pro-BNP, D-Dimer and sedimentation rates, correlation analysis was performed. Type of embolism was positively correlated for all these markers except for the sedimentation

rate, which showed a negative correlation. The correlation coefficients were as follows: LDH (0,41, p=0,001); urea (0,35, p=0,001); uric acid (0,35, p=0,001); troponin I (0,51, p=0,001); NT-proBNP (0,43, p=0,001); D-Dimer (0,46, p=0,001) and sedimentation rate (-0,33, p=0,001). The biggest correlation was observed between emboli type and troponin I, D-Dimer and NT-proBNP levels.

Few biochemical markers that would be useful to differentiate massive and sub-massive PTE patients from non-massive PTE patients were determined. In patients with massive and sub-massive PTE, plasma levels of LDH, urea, uric acid, troponin I, NT-pro BNP and D-dimer were significantly higher and sedimentation rates were lower as compared to patients with non-massive PTE. Accordingly, in patients admitted to emergency clinics with PTE, it may be possible to differentiate the patients with massive and sub-massive PTE which should be treated by thrombolytic therapy. It may be suggested that measurement of biochemical markers in plasma may be useful in leading thrombolytic therapy in PTE, particularly in clinical settings in which echocardiography or multi-detector computerized tomography is unavailable.

Key-Words: Pulmonary thromboembolism, cardiac enzymes, liver function tests, renal function tests, sedimentation rate, CRP, D-dimer

SİMGELER VE KISALTMALAR

PTE	Pulmoner tromboembolizm
DVT	Derin ven trombozu
VTE	Venöz tromboembolizm
MI	Miyokard infarktüsü
TBT	Toraks bilgisayarlı tomografi
EKO	Ekokardiyografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
NT-proBNP	N terminal pro-BNP
ACA	Antikardiyolipin antikor
LAC	Lupus antikoagülan antikorları
SLE	Sistemik lupus eritematozis
V/Q	Ventilasyon/perfüzyon
PAB	Pulmoner arter basıncı
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı tomografi
ACCP	American Collage of Chest Physicians
AKG	Arter kan gazı
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ALP	Alkaleen fosfataz
GGT	Gama glutamil transferaz
AST	Alanin serin aminotransferaz
ALT	Alanin lösin aminotransferaz
LDH	Laktat dehidrogenaz
CRP	C-reaktif protein

ANP	Atrial/A tipi Natriüretik Peptid,
BNP	Brain/B tipi Natriüretik Peptid
NP	Natriüretik Peptid
RAAS	Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin
GFR	Glomeruler filtrasyon hızı
CNP	C-tipi natriüretik peptid
CK	Kreatinin kinaz
CK-MB	Kreatinin kinaz-MB izoenzimi
H-FABP	Heart-type fatty acid-binding protein
MR	Magnetik rezonans
DSA	Dijital subtraction angiography
UFH	Unfraksiyone heparin
DMAH	Düşük moleküler ağırlıklı heparin
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
NSAİİ	Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
SS	Standart sapma

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1.** Akut PTE şüphesinde tanısal algoritma
- Şekil 2.2:** Masif PTE şüphesinde uygulanan tanı ve tedavi algoritması
- Şekil 4.1.** PTE hastalarının D-Dimer düzeyleri
- Şekil 4.2.** PTE hastalarının kreatinin düzeyleri
- Şekil 4.3.** PTE hastalarının LDH düzeyleri
- Şekil 4.4.** PTE hastalarının üre düzeyleri
- Şekil 4.5.** PTE hastalarının ürik asit düzeyleri
- Şekil 4.6.** PTE hastalarının troponin I düzeyleri
- Şekil 4.7.** PTE hastalarında NT-proBNP düzeyleri
- Şekil 4.8.** PTE hastalarının sedimentasyon düzeyleri
- Şekil 4.9.** PTE hastalarının CK-MB düzeyleri
- Şekil 4.10.** PTE hastalarında LDH düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon
- Şekil 4.11.** PTE hastalarında üre düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon
- Şekil 4.12.** PTE hastalarında kreatinin düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon
- Şekil 4.13.** PTE hastalarında ürik asit düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon
- Şekil 4.14.** PTE hastalarında troponin düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon
- Şekil 4.15.** PTE hastalarında NT-proBNP düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon
- Şekil 4.16.** PTE hastalarında D-Dimer düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon
- Şekil 4.17.** PTE hastalarında CK-MB düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon
- Şekil 4.18.** PTE hastalarında sedimentasyon düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 2.1.** VTE'ye neden olan risk faktörleri
- Tablo 2.2.** Cerrahi girişimlerin DVT ve PTE riskleri
- Tablo 2.3.** PTE'de semptom ve bulgular
- Tablo 2.4.** Modifiye edilmiş Geneva skorlaması
- Tablo 2.5.** Wells klinik skorlaması
- Tablo 2.6.** PTE hastalarının risk sınıflamasında önemli olan belirteçler
- Tablo 3.1:** Araştırmaya alınan parametrelerin normal kan düzeyleri
- Tablo 4.1:** Hastaların demografik özellikleri
- Tablo 4.2:** PTE hastalarının başvuru yakınmaları
- Tablo 4.3:** PTE hastalarının son 6 ay içerisinde travma ve cerrahi geçirme durumu
- Tablo 4.4:** PTE hastalarının başvuru anındaki fizik muayene bulguları
- Tablo 4.5:** PTE hastalarının başvuru anındaki Wells skorları
- Tablo 4.6:** PTE hastalarının başvuru anındaki sistolik ve diastolik tansiyon değerleri
- Tablo 4.7:** PTE hastalarının ek hastalıkları
- Tablo 4.8:** PTE hastalarının Toraks BT bulguları
- Tablo 4.9:** PTE hastalarının pulmoner arter basıncı(PAB) ve sağ ventrikül yüklenme bulguları
- Tablo 4.10.** PTE hastalarının EKG bulguları
- Tablo 4.11.** PTE hastalarının dopler USG bulguları
- Tablo 4.12.** PTE hastalarının kan değerleri
- Tablo 4.13.** Masif ve submasif PTE hastalarının kan değerlerinin karşılaştırması
- Tablo 4.14.** Submasif ve nonmasif PTE hastalarının kan değerlerinin karşılaştırması
- Tablo 4.15.** Masif ve nonmasif PTE hastalarının kan değerlerinin karşılaştırması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboembolizm (PTE), pulmoner arterin kan pıhtısı ile ani tıkanması sonucunda oluşan klinik tablodur. En sık bacak ve pelvik venlerden koparak gelen trombüsler ile oluşur. PTE ile derin ven trombozunun (DVT) sıkça birlikte görülmesi nedeniyle bu iki durumu birlikte ifade etmek amacıyla venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılır (1). PTE miyokard infarktüsünden (MI) sonra en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır. Ayrıca MI ve inme'den sonra en sık görülen üçüncü kardiyovasküler ölüm sebebidir (2).

PTE genellikle 40-45 yaşlarından sonra görülmekte ve ileri yaşlarda oluşma sıklığı daha da artmaktadır PTE'nin yıllık insidansının 23-69/100,000 olduğu öngörülmektedir (2).

Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalite oranı yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde bu oran %2-8'e düşer (3, 4). Mortalite oranı kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilişkilidir. PTE'ye bağlı ölüm en fazla tanıdan itibaren ilk 3 ayda görülür. Hastanedeki ölümlerin yaklaşık %5-15'inin, gebelik ve doğuma bağlı ölümlerin %20-30'unun PTE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3, 4).

VTE olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür (5, 6, 7). Nüks açısından en riskli dönem tedavinin sonlandırılmasını izleyen 6-12 aylık dönemdir. Kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksek bulunmuştur (8). Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek olan hastalarda da nüks oranı yüksek bulunmuştur (5, 6, 7).

PTE tanısı koymak bazen zor olabilir. 12 postmortem çalışmanın meta-analizinde, PTE vakalarının %75'inin klinisyenlerce atlandığı gösterilmiştir (9). PTE şüphesi olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanması gerekir. Klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı sınıflandırma ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar (1).

PTE tanısında günümüzde birçok tanısal yöntem kullanılmaktadır. Akciğer grafisi, rutin biyokimyasal testler ve kardiyak enzimler, BNP, D-dimer, sedimentasyon, CRP, alt ekstremitte venöz dopler ultrasonografi (USG), toraks bilgisayarlı tomografi (TBT) ve ekokardiyografi (EKO) bunlar arasında en önemli olanlarındandır. Dedektör

sayısı arttıkça (≥ 4), multidetektör ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde spiral BT'nin, subsegment ve ötesi periferik trombüsleri görüntülemeadaki duyarlılığı artar (1).

EKO masif/submasif PTE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırddilmesinde yararlıdır (1).

Rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, lökosit sayısı, LDH, AST, ALT ve bilirubin düzeylerinde artış tespit edilebilir ancak bu parametrelerdeki değişiklikler PTE'ye özgül değildir (10). PTE'de klinik ağırlaştıkça ve hipoksi arttıkça albumin düzeyinin düştüğü, transaminazların ve bilirubin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (11). Böbrek fonksiyonları da sağ ventrikül yetmezliği gelişen hastalarda bozulur. Özellikle böbrek yetmezliği geliştiğinde, PTE hastalarının 30 günlük mortalite oranlarında anlamlı oranda artış olduğu gösterilmiştir (12).

Sağ ventrikülün oksijen ihtiyacının arttığı masif ve submasif PTE olgularında sağ ventrikül kaslarında oluşan mikroenfarktüslere bağlı olarak troponin salınır (13). Sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardial hipoksemi olduğunda serum BNP düzeyi artabilir (14). BNP yüksekliğinin erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). Troponin, BNP ve N terminal pro-BNP (NT-proBNP) ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir (1).

Çalışmamızda PTE tanısı alan hastalarda karaciğer, böbrek fonksiyonları ve kardiyak enzim düzeylerinin hastalığın formlarına göre (masif, submasif, nonmasif) değerlendirilmesi ve bu laboratuvar bulgularının prognostik değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

PULMONER TROMBOEMBOLİZM

2.1. Tanım

Pulmoner tromboembolizm (PTE), pulmoner arterin kan pıhtısı ile ani tıkanması sonucunda oluşan klinik tablodur. %90 oranında bacak ve pelvik venlerden koparak gelen trombüsler ile oluşur. Derin ven trombozunun yerleşim yeri PTE insidansı ile yakından ilişkilidir. Proksimal yerleşimli trombüsler (popliteal ya da daha proksimal venler) daha yüksek ve kliniği daha ciddi PTE olasılığı taşır. Proksimal DVT'si gösterilmiş hastaların yaklaşık %50'sinde PTE gelişmektedir. PTE bunun dışında sağ kalpten ve üst ekstremitte venöz sisteminden de kaynaklanabilir. Derin ven trombozu (DVT) ile birlikteliği nedeniyle PTE ve DVT birlikteliğini ifade etmek amacıyla venöz tromboembolizm (VTE) terimi de sıkça kullanılır. Yağ damlacığı, amnion sıvısı, tümör, travma sonrası doku parçaları, parazitler ve enfekte trombüsler pulmoner emboliye neden olabilir (1).

2.2. Epidemiyoloji

PTE genellikle 40-45 yaşlarından sonra görülmekte ve ileri yaşlarda oluşma sıklığı daha da artmaktadır. Miyokard infarktüsün (MI)'den sonra en sık görülen kardiyovasküler hastalık; MI ve inme'den sonra en sık görülen 3. kardiyovasküler ölüm sebebidir (2).

Klinik tanının güvenilir olmaması, birçok olgunun asemptomatik olması, değişik profilaksi metotlarının uygulanması, otopsi sıklığının az olması ve ölüm belgelerinin uygun yazılmaması nedenleri ile PTE'nin insidansını ve mortalitesini gerçek anlamda saptamak zordur. Amerika'da yapılan çalışmalara göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000'dir ve yaşla birlikte artmaktadır. 80 yaşından sonra PTE oluşma riski 45-50 yaşındakine göre yaklaşık olarak 10 katına yükselir (16, 17, 18). PTE oluşma riskini mevsimsel değişkenlik gösterdiği ve erkeklerde PTE'nin daha sık görüldüğü saptanmıştır (17, 18). Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalite oranı yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde bu oran %2-8'e düşer. Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilgilidir. PTE'ye bağlı ölüm en sık tanıdan itibaren ilk 3 ayda görülmektedir. Hastanede ölümlerin yaklaşık %5-15'inin, gebelik ve doğuma bağlı ölümlerin %20-30'unun PTE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3, 4).

Nüks, PTE olguları için önemli bir sorundur ve olguların %5-23'ünde tedaviye rağmen görülür (5, 6, 7). Nüks açısından en riskli dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aylık dönemdir. Kansere, kalıtsal trombofili hastalarında ve antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek olarak tespit edilen hastalarda nüks oranı yüksek saptanmıştır (8).

2.3. Risk faktörleri:

Emboli ve trombüs oluşumunun temelini oluşturan damar içi pıhtılaşma fenomeni ilk kez 1856'da Ruldoph Virchow tarafından tanımlanmıştır. Trombüs oluşumundan sorumlu aşağıdaki üç faktör Virchow triadı olarak adlandırılır:

- Damar duvarı (endotel) hasarı
- Hiperkoagülabilité
- Venöz staz

Cerrahi işlemler ve travma, damar duvarı hasarı oluşturarak; immobilite, venöz tromboz öyküsü, yatak istirahati, anestezi, konjestif kalp yetmezliği ve kor pulmonale venöz staz yaparak; malignite, antikardiyolipin antikorlar, esansiyel trombositoz, östrojen tedavisi, heparinin indüklediği trombositopeni, inflamatuvar barsak hastalığı, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, dissemine intravasküler koagülasyon, protein C ve S eksikliği ve antitrombin III eksikliği hiperkoagülabilitéye neden olarak PTE'ye neden olur. PTE hastalarının %75'inde bu faktörlerden en az bir tanesi etiyolojik faktör olarak saptanır. Risk faktörü tespit edilemeyen vakalarda altta yatan gizli malignite ve trombofili açısından dikkatli olunmalıdır (1, 2).

PTE oluşumunda risk faktörleri edinsel ve kalıtsal olarak iki grupta incelenebilir (Tablo 1) (2).

Tablo 2.1. VTE'ye neden olan risk faktörleri

EDİNSEL RİSK FAKTÖRLERİ	KALITSAL RİSK FAKTÖRLERİ
İleri yaş	Antitrombin III eksikliği
Şişmanlık	Protein C eksikliği
Uzun süreli seyahat	Protein S eksikliği
Majör cerrahi (pelvik ve abdominal)	APC rezistansı (Faktör V Leiden)
Spinal kord yaralanması	Protrombin G20210A mutasyonu
İmmobilizasyon	Hiperhomosisteinemi
Kanser	Faktör VIII artışı
Nefrotik sendrom	Konjenital disfibrinojenemi
Konjestif kalp yetmezliği	Antikardiyolipin antikorları
Miyokard infarktüsü	Plazminojen eksikliği
İnme	Faktör VII eksikliği
Oral kontraseptif kullanımı	Faktör IX artışı
Hormon replasman tedavisi	
Kemoterapi	
Santral venöz kateter uygulaması	
Polisitemia vera	
Gebelik/lohusalık	
Travma	

Majör cerrahi girişimler VTE için başlıca risk faktörüdür (Tablo 2.2). Özellikle ortopedik, nöroşirurjik, jinekolojik ve ürolojik cerrahilerde yüksek oranlarda VTE (%30-50) bildirilmektedir. Son 45-90 gün içerisinde geçirilen cerrahi operasyonlarda VTE riski 6-22 kat artar (1). Ayrıca majör travmatik zedelenmelerden özellikle kafa, omurilik ve pelvik bölgeler yüksek risk ile ilişkilidir (16).

Tablo 2.2. Cerrahi girişimlerin DVT ve PTE riskleri (16)

Cerrahi girişim türü	DVT riski (%)	Ölüme yol açan PTE riski (%)
Kalça kırığı	25-35	2-4
Kalça replasmanı	20-30	2-4
Diz replasmanı	20-30	2-4
Abdominal veya pelvik kanser cerrahisi	20	0.5-1
Kanser dışı abdominal cerrahi	5-7	0.5
Koronar arter bypass cerrahisi	5-7	0.5

Majör travma sonrası gelişen venöz trombozlar çoğunlukla asemptomatiktir; bununla birlikte hastaların %58'inde DVT saptanır. Travmanın yeri önemlidir. Yüz, göğüs ve karın travması olan vakaların %50'sinde, spinal kord zedelenmelerinin %62'sinde ve alt ekstremitte ortopedik travmaların %69'unda DVT gözlenir (19). Yatak istirahati, felç ve uzun süren hava yolculuğu gibi uzamış immobilizasyon etkenleri tromboembolizm riskini artırır. 4 hafta içinde 3 günden fazla immobilizasyon, sekiz saatten fazla veya 5000 milden uzun olan uçuş mesafelerinin yüksek venöz tromboz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2, 20).

Kanser, VTE oluşumunda rolü iyi bilinen bir risk faktörüdür. Özellikle pankreas, mide, karaciğer, akciğer, kemik, over, uterus, böbrek ve beyin tümörlerinde risk yüksektir. Kanser hastalarında yaklaşık olarak %4-28 oranında VTE saptanmıştır. Metastatik kanserlerde lokalize olanlara göre VTE riski 1.4-21.5 kat artar. İmmünespresif ve sitotoksik kemoterapi alanlarda risk artışı daha fazladır (21, 22, 23).

Gebelik 40 yaşın altındaki kadınlarda en sık PTE nedenidir ve tedavisiz kalırsa tüm gebelik ilişkili ölümlerin %20-50'sinden sorumlu tutulmaktadır. Bu risk artışı, hareketin azalması, gebelikle ilişkili hiperkoagulabilite ve uterus basısına bağlı venöz obstrüksiyon gibi nedenlere bağlıdır. Gebelikte PTE görülme sıklığı 500-2000 olguda 1 olarak saptanmıştır. Uterus ile vena kava inferior arasındaki anatomik ilişkiden dolayı

bu DVT'lerin %90'ı sol bacadan kaynaklanır (24).

Geçmişte VTE öyküsü olanların olmayanlara göre tekrarlayan VTE geçirme riskinin yüksek olduğu görülmüştür. İlk DVT sonrası beş yıl içinde nüksün kümülatif insidansı %21.5'dir (25).

Oral kontraseptif ilaçların kullanımı ve hormon replasman tedavisi de VTE riskini artırır. Oral kontraseptif kullanımı venöz tromboz gelişme riskini 4-6 kat; hormon replasman tedavisi ise 2-4 kat artırır. Östrojen dozu arttıkça ve progesteron eklenmesi ile risk giderek artar (1, 26, 27).

VTE riski yaşla birlikte de artış gösterir. 70 yaş ve üstündeki hastalarla 20-29 yaş arası hastalar karşılaştırıldığında PTE riski yaklaşık 25 kat artmıştır. Bu farklılığın mobilitede azalma ve komorbiditeler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İleri yaşın bağımsız bir faktör olup olmadığı tartışmalı bir konudur (1). Obezite, PTE riskini 2-3 kat artırmakta ve kilo arttıkça risk de artmaktadır (28). Polisitemia vera, esansiyel trombositoz ve akut lösemi gibi değişik hematolojik durumlarda artan kan viskozitesine bağlı olarak VTE riski artar. Bu tromboz tipinin daha sıklıkla hepatik veya portal venlerde gelişmektedir (29).

Antifosfolipid antikorları, antikardiyolipin antikor (ACA) ve lupus antikoagülan antikorlarını (LAC) içermektedir. Hem ACA hem de LAC karakteristik olarak SLE'li hastalarda pozitif olup, diğer otoimmün hastalıklarda da pozitif bulunabilir. Bu antikorların var olduğu klinik durum antifosfolipid antikor sendromu olarak isimlendirilir ve bu bozukluk arteriyel-venöz tromboz, rekürren abortus ve trombositopeni ile karakterizedir (30). Venöz tromboz hastalarında lupus antikoagülanı %5-15 oranında görülmektedir ve bu anomalinin tromboz riskini 9 kat arttırdığı öngörülmektedir (31).

İdiopatik VTE hastalarında gizli kanser ve trombofili yönünden dikkatli olunmalıdır; fakat ileri kanser taramalarının surveye etkisi olmadığından tarama önerilmemektedir (32).

Kalıtsal faktörler PTE olgularının yaklaşık %20'sinden sorumludur. Kalıtsal trombofili terimi, sonraki nesillere aktarılan, VTE riskini artırıcı hemostatik sistemdeki genetik değişikliklerin neden olduğu bozukluklar için kullanılır (33). VTE gelişen bazı olgularda koagülasyon faktörlerinin anormal düzeyleri veya fonksiyonel anomalilerine bağlı olarak kalıtsal risk faktörlerinin mevcut olduğu saptanmıştır. Genel olarak bu

grupta yer alan hastaların 50 yaşın altında ve rekürren VTE geliştirme potansiyeline sahip oldukları gösterilmiştir. Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan herediter faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Heterozigot bireyler için hayat boyu VTE riski 5-10 kat artmaktadır. Homozigot bireylerde ise 80 kat artış söz konusudur. Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur (7, 34, 35). Hiperhomosisteineminin PTE hastalarında normal popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiş ve VTE riskini 4.8 kat artırdığı saptanmıştır (36, 37)

Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir. Bunlar (1, 38):

- Ailesinde VTE öyküsü saptananlar
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlar
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, batin içi venler) tromboz gelişenler
- Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları olanlar
- Varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlar
- Neonatal tromboz öyküsü olanlardır

Trombofili araştırmasına Faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığı incelemeleri ile başlayıp, ardından daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmak uygun bir yaklaşımdır (38).

2.4. Patofizyoloji, klinik belirti ve bulgular:

Pulmoner embolizmde damar yatağının tıkanmasıyla birlikte akciğerde önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiolde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant oluşması sonucu hipoksemi gelişir (32, 39). Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşur. Akut PTE sonucunda olguların yaklaşık %10'unda pulmoner ve bronşiyal arterler arasında gelişen anastomozlara rağmen, özellikle küçük çaplı periferik arter dallarının trombus ile tıkanması sonucunda hemoraji ve infarktüs gelişir. Kronik kardiyopulmoner hastalığı

bulunanlarda infarktüs oranı daha yüksektir (40)

Pulmoner arter yatağının %20 tıkanıdığı sağlıklı olgularda, pulmoner arteriyel genişleme ve anastomozlarla pulmoner arter basıncı normale yakın tutulmaya çalışılır. Sağ ventrikülün atım hacmi ve kalp hızı artırılarak kardiak atım hacmi normale yakın düzeyde tutulur. Pulmoner arter yatağı %30-40 oranında tıkanınca mevcut mekanizmalar yeterli olmaz, pulmoner vasküler direnç artışı olur ve sağ kalpte orta düzeyde basınç artışı ile sonuçlanır (41).

Damar yatağının %50'sinden fazlasının aniden tıkanıdığı masif embolizm sonucu, pulmoner arter basıncının (PAB) kısa sürede 40 mmHg'nın üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişebilmektedir. Önceden kardiyopulmoner hastalığı olanlarda damar yatağındaki minimal bir obstrüksiyon bile PAB'da ciddi yükselmelere yol açabilir (39, 40).

Subsegmenter trombüsler daha distale doğru hareket ederek paryetal plevrada inflamatuvar yanıtı neden olurlar ve sonuçta plöretik tarzda göğüs ağrısı gelişir (1).

Bir iki gün içerisinde vücudun endojen trombolitik sisteminin aktive olması ile tıkanan damarların rekanalizasyonu başlar. Ancak olguların sadece yarısında tam rezolüsyon gelişir, diğer yarısında trombüs organize olur ve rezidüel trombüs kalır. USG ile alt ekstremitte venöz sisteminin değerlendirildiği bir çalışmada 3.ayda %72-93 oranında rekanalizasyonun tamamlandığı gösterilmiştir (42). PTE hastalarının incelendiği bir derlemede ise helikal BT ile 11 ayda %48 oranında tam rekanalizasyonun olduğu gösterilmiştir (43). Ülkemizde masif emboli hastalarında TBT ile 6. Ay kontrolü yapılan hastaların %80'inde rekanalizasyonun tamamlandığı gösterilmiştir (44). Nadiren bazı olgularda rekanalizasyon gerçekleşmez, pulmoner hipertansiyon gelişir. Tekrarlayan mikrotromboemboliler de pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanabilir (43).

PTE kliniği, sessiz veya çok hafif semptomlardan ani ölümle sonuçlanan masif bir tabloya kadar değişebilir. Klinik belirtiler ve bulgular, vasküler obstrüksiyonun şiddetine, embolinin sayısına, boyutuna ve lokalizasyonuna, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner hastalığı olup olmamasına göre değişir (45). Oldukça geniş spektrumdaki klinik bulgular nedeniyle hastaların yaklaşık üçte ikisine doğru tanı konulamamakta ve hastalık uzun dönemde %30 gibi yüksek bir mortaliteye neden

olmaktadır (46). Ancak günümüzde kullanılan teknolojinin gelişmesi neticesinde, doğru tanı oranının daha yüksek ve erken tedavi sonucunda mortalitenin daha düşük olduğu düşünülmektedir. Özellikle klinik skorlama, D-Dimer düzeyi bakılması ve TBT'nin birlikte kullanımı ile doğru tanı oranı %97'e kadar ulaşmaktadır (47).

Pulmoner tromboemboliler masif, submasif ve non-masif olarak sınıflandırılır (1). Masif pulmoner embolide hipotansiyon, şok ve/veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Hipotansiyon, yeni başlayan aritmi, hipovolemi ya da sepsis olmaması durumunda, sistolik kan basıncının >15 dakika süreyle ≥ 40 mmHg düşmesi ya da <90 mmHg olması şeklinde tanımlanır (48). Submasif pulmoner embolide normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyon (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur. Non-masif pulmoner embolide ise sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir (2, 3, 4).

PTE'nin klinik bulgularını ve ağırlığını etkileyen faktörler şöyle sıralanabilir (48):

- 1) Tıkanan damar yatağının genişliği
- 2) Serotonin, tromboxan A2 gibi aktive olmuş trombositlerden salınan hüümorale faktörler
- 3) Daha önceden kardiopulmoner hastalığın varlığı veya yokluğu
- 4) Hastanın yaşı ve genel sağlık durumu

PTE'de dispne, plöretik göğüs ağrısı, taşikardi ve takipne en sık gelişen klinik bulgular olmakla birlikte sadece %35'lik bir spesifiteye sahiptir (48). PTE'de görülebilen semptom ve bulgular tablo 2.3'de sıralanmıştır.

Tablo 2.3. PTE'de semptom ve bulgular (1)

Semptomlar	Bulgular
Nefes darlığı	Solunum sayısında artma (>20/dk)
Çarpıntı	Taşikardi (>100/dk), taşiaritmi
Retrosternal baskı tarzında göğüs ağrısı	İnspiryum sonundaki raller
Hemoptizi	P2 sertliği
Bayılma	S3, S4 duyulması
Terleme	Pulmoner odakta üfürüm
Yan ağrısı	Hipotansiyon
	Senkop
	İnme
	Ateş yüksekliği (>38°C)
	Plevral frotman
	Homans bulgusu
	Alt ekstremitelerde çap farkı bulunması

2.5. Tanı:

PTE şüphesi olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanması gerekir. Klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı sınıflandırmaları ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. PTE klinik skorlaması için en sık kullanılan iki skorlama yöntemi şunlardır (1) (Tablo 2.4, 2.5).

1) Modifiye edilmiş Geneva skorlaması

2) Wells klinik skorlaması

Tablo 2.4. Modifiye edilmiş Geneva skorlaması (2)

Bulgu	Puan
Yaş >65	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3
Son 1 hafta içinde cerrahi ya da alt ekstremitte kırığı öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp atımı 75-94/dakika	3
Kalp atımı >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı ödem	4

Düşük olasılık: 0-3 puan

Orta olasılık: 4-10 puan

Yüksek olasılık: ≥ 11 puan

Tablo 2.5. Wells klinik skorlaması (2)

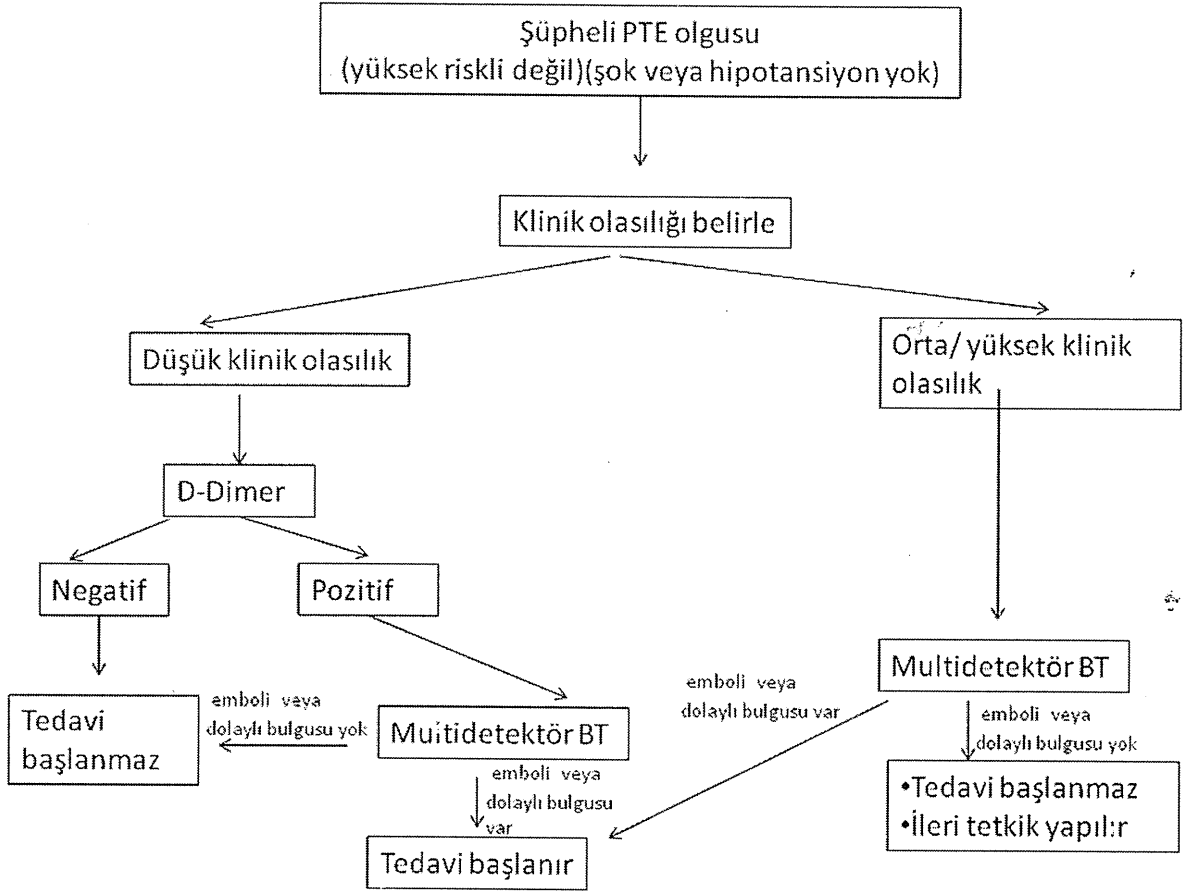
Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulgularının varlığı	3
PTE dışında başka bir tanı olasılığı düşükse	3
Taşikardi (>100/dk)	1.5
Son 4 haftada immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5
DVT veya PTE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Kanser	1

Düşük olasılık: 0-2 puan

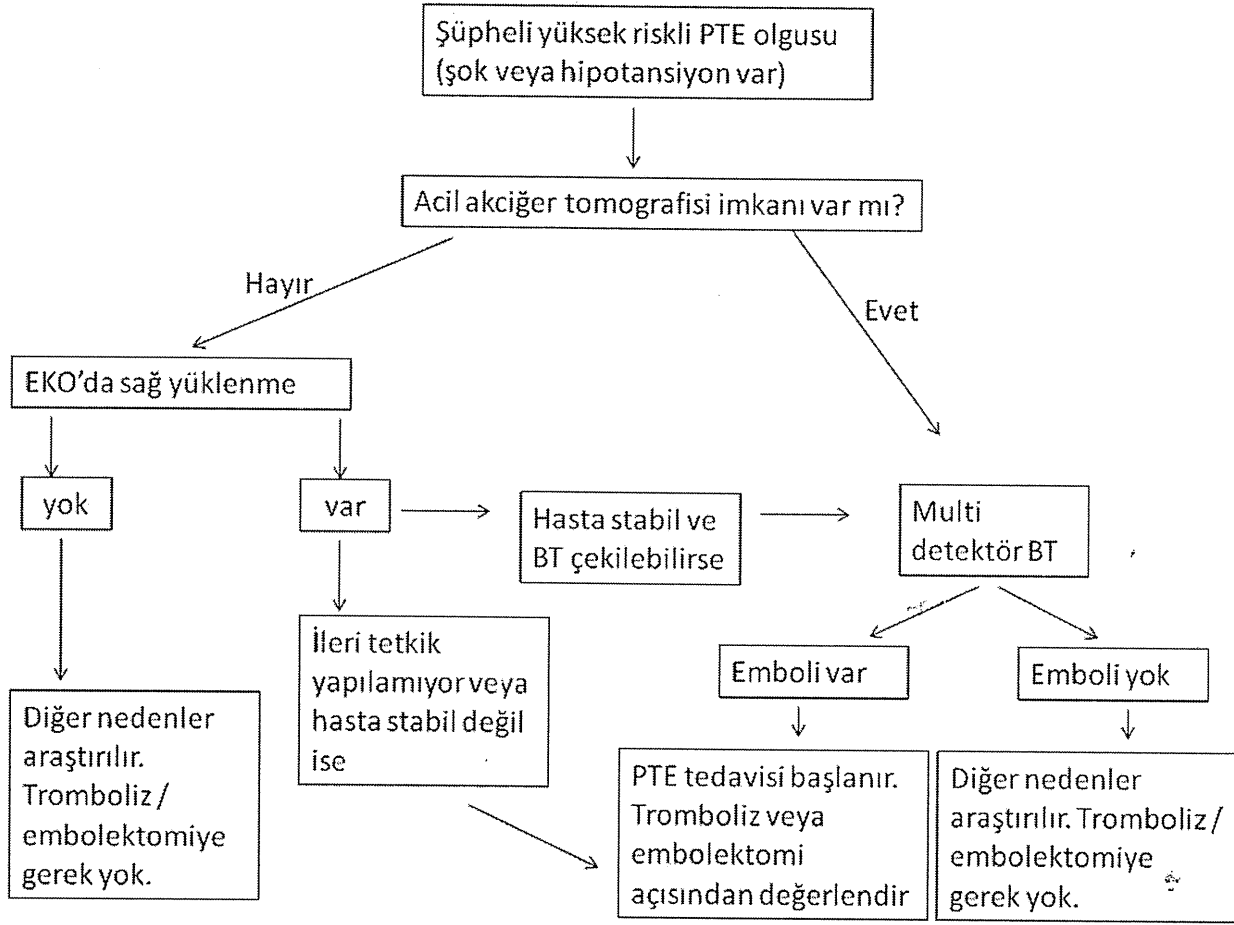
Orta olasılık: 3-6 puan

Yüksek olasılık: ≥ 6

Klinik skorlamanın yapılması ve saptanan riske göre tanısal algoritmaların kullanılması ile tanıya ulaşılır. Akut PTE’de hastalığın klinik durumuna göre değişmekle birlikte en sık olarak iki tanısal algoritma kullanılmaktadır (47). Bu algoritmalar şekil 2.1 ve 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Akut PTE şüphesinde tanısal algoritma (47)



Şekil 2.2: Masif PTE şüphesinde uygulanan tanı ve tedavi algoritması (47)

PTE'de prognoz hastanın hemodinamik durumuna bağlıdır, bu nedenle hemodinamik durumu yansıtacak ve PTE'den asıl olarak etkilenecek sağ ventrikülün durumu ile ilgili klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik verilerin gözden geçirilmesi hastanın mortalite açısından riskini belirlemede faydalı olacaktır. Risk sınıflamasında kullanılması önerilen belirteçler tablo 2.6'da gösterilmiştir (47).

Tablo 2.6. PTE hastalarının risk sınıflamasında önemli olan belirteçler (47)

Klinik Belirteçler	<ul style="list-style-type: none">• Şok• Hipotansiyon^a
RV işlev bozukluğu	<ol style="list-style-type: none">1. Ekokardiyografide RV dilatasyonu, hipokinezi ya da aşırı basınç yüklenmesi2. Spiral bilgisayarlı tomografide RV dilatasyonu3. BNP ya da NT-proBNP yükselmesi4. SKK'de artmış sağ kalp basıncı
Miyokart hasarı belirteçleri	<ul style="list-style-type: none">• Kardiyak troponin T ya da I pozitifliği^b
BNP = beyin natriüretik peptidi; NT-proBNP = N-terminal proBNP;	
SKK = sağ kalp kateterizasyonu; RV = sağ ventrikül.	
^a Yeni başlayan aritmi, hipovolemi ya da sepsis olmaması halinde, sistolik kan basıncının >15 dakika süreyle ≥ 40 mmHg düşmesi ya da sistolik <90 mmHg olması şeklinde tanımlanır.	
^b Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein (H-FABP) bu grupta yeni kullanılmaya başlanan bir belirteçtir; ancak uygunluğunun doğrulanması gerekmektedir.	

PTE şüphesi bulunan bir hasta ile karşılaşıldığında yatak başında klinik risk belirteçlerinin varlığı açısından değerlendirme mortalite açısından yüksek riske sahip PTE hastalarının saptanmasına olanak tanır. Yüksek riskli hastaları belirlemek için yapılan yatak başındaki hızlı değerlendirmenin ardından orta riskli hastaları belirlemek için sağ ventrikül disfonksiyonuna sahip olan hastalar belirlenmeye çalışılır. Bunun için ventrikül yüklenmesi veya iskemisini gösterebilecek olan BNP/pro-BNP, troponin T-I, ekokardiyografi veya BT'den faydalanılır. Türk Toraks Derneğinin 2009 yılı Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporunda başlangıçta hipotansiyon, şok gibi hayatı tehdit eden masif PTE bulguları saptanmayan fakat ciddi hipoksemi, EKG'de anterior derivasyonlarda T negatifliği, S1Q3T3 veya psödoinfarktüs paterni (QR) saptanan, sintigrafî veya BT de yaygın, büyük tutulum izlenen hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonu saptanabileceği ve dolayısıyla orta riskli gruba girebilecekleri nedeni ile ekokardiyografik inceleme önerilmektedir (1). Böyle bir sınıflama ile hastalar düşük, orta ve yüksek risk grubunda olmak üzere üç gruba ayrılır. Bu sınıflama, tanı stratejisi ve başlangıç tedavi seçiminde yardımcı olacaktır. Hipotansiyon ya da şokta olan yüksek

riskli hastalarda mortalite %15'i geçmekte ve tanı ve tedavi konusunda daha hızlı ve agresif tedaviyi gerektiren hastaları göstermektedir. Düşük riskteki hastalarda hem hipotansiyon yoktur hem de bu hastalar klinik risk belirteçlerine sahip değildir, bunlarda mortalite %1'in altındadır ve evde tedavi açısından aday olabileceklerini gösterir. Orta riskli hastalar ise hipotansiyon ve şoku olmayan fakat risk belirteçlerinden en azından birisine sahip hastaları gösterir ki bu grup tedavisinde günümüzde en çok tartışılan bölümü oluşturur. Bu şekilde bir sınıflama ile hastaların başlangıçta yaklaşık %3-5'inde yüksek mortalite riski, %40-45'inde orta mortalite riski ve kalan %50'lik kısmında da düşük mortalite riski saptanır. (47)

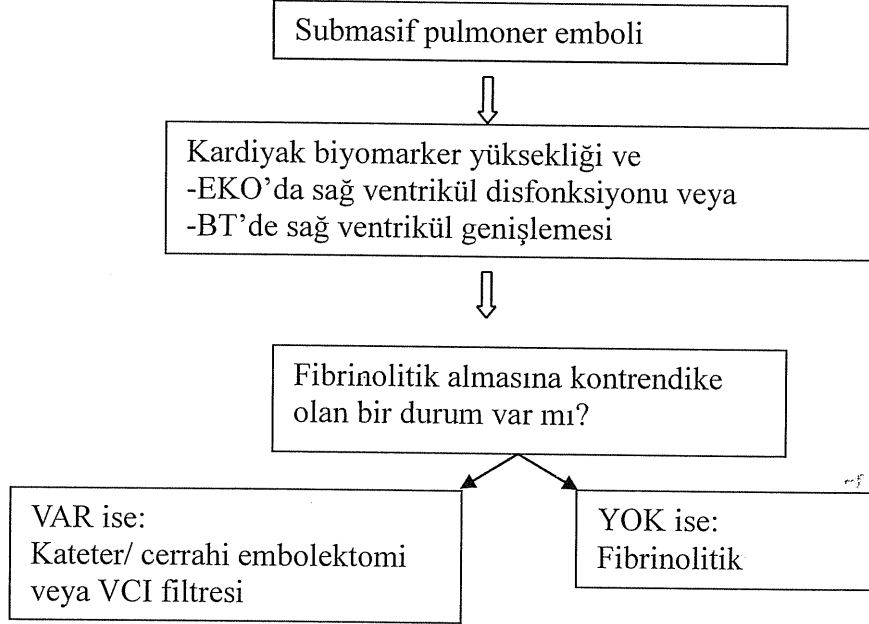
Risk sınıflaması ile ilgili tabloya göre yüksek riskli olup hipotansiyonu olmayan hastalara da trombolitik tedavi verilmesi American Collage of Chest Physicians (ACCP) 2009 kılavuzunda önerilmiştir (49, 50, 51) (Tablo2.7).

Tablo 2.7. PTE klinik risk grupları ve özellikleri

Risk	Klinik görünüm	Vital bulgular	Kardiyak belirteçler	Sağ Ventrikül Fonksiyonları
Düşük	İyi	Normal	Normal	Normal sağ ventrikül boyutu ve fonksiyonu
Orta	İyi	Normal	Yükselmiş	Orta düzeyde sağ ventrikül disfonksiyonu
Yüksek	Kötü	Geçici ve şüpheli hipotansiyon	Yükselmiş	Ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu

Diğer bir deyişle submasif olup trombolitik almasında kontrendikasyon olmayan hastalara trombolitik tedavi verilmesi önerilmektedir. Bunun 6 aylık takipte pulmoner arter basıncında anlamlı olarak düşme sağladığı görülmüştür (51).

Piazza ve Goldhaber submasif emboli olgularında kardiyak belirteçler ve EKO'da sağ ventrikül yüklenme bulguları ile BT'de sağ ventrikül genişliği olması durumunda trombolitik tedavi verilmesini önermektedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Submasif emboli hastalarında önerilen tedavi yaklaşımı (49)

2.6. Pulmoner Tromboemboli Ayırıcı Tanısı:

Pulmoner tromboembolizmin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar şunlardır (52)

1. Miyokard enfarktüsü
2. Pnömoni veya bronşit
3. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesi
4. Aort diseksiyonu
5. Pnömotoraks
6. Konjestif kalp yetmezliği
7. Kardiyomiyopati (global)
8. Primer pulmoner hipertansiyon
9. Bronşiyal astma
10. Perikardit, perikard tamponadı

11. İntratorasik kanser
12. Kaburga kırığı
13. Kostokondrit
14. Kas-iskelet sistemiyle ilişkili ağrı
15. Anksiyete

2.7. Laboratuvar Bulguları:

2.7.1. Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi PTE düşünülen hastada tanısal algoritmalara göre ilk yapılacak tetkiklerden biridir. Özellikle ayırıcı tanının yapılmasında önemlidir. Kardiyopulmoner hastalığı olmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer grafisi normaldir (1). Akciğer grafisi normal olup hipoksemi saptanan bir hastada hava yolu obstrüksiyonu bulguları yoksa PTE mutlaka akla gelmelidir. PTE'de saptanabilecek akciğer grafi bulguları çizgisel atelektazi, plevral sıvı, plevra tabanlı opasite (Hampton hörgücü), diyafram yükselmesi, pulmoner arter genişlemesi, sağ ventrikül genişlemesi, saydamlık artışıdır (Westermarck işareti). Bu bulgular PTE'ye özgül değildir (53).

2.7.2. Elektrokardiyogram (EKG)

Nonmasif PTE olgularında EKG genelde normaldir. EKG, miyokard infarktüsü (MI) ve perikardit gibi hastalıkların ayırıcı tanısı için gereklidir. PTE'de görülebilen EKG bulguları arasında sinus taşikardisi, atrial ekstrasistol, atriyal fibrilasyon (yeni gelişen), sağ dal bloğu, akut sağ ventrikül disfonksiyon bulguları ($S_1Q_3T_3$), DIII ve aVF'de Q dalgası, sağ aks sapması, sağ ventrikül yüklenme bulguları (V_1 'den V_4 'e kadar T negatifleşmesi, V_5 'te S dalgası, sağ dal bloğu, V_{4-6} 'da ST çökmesi; V_1, aVR ve DIII'de ST yükselmesi bulunur (54).

2.7.3. Ekokardiyografi (EKO)

Ekokardiyografi günümüzde PTE tanı algoritmalarında özellikle masif ve submasif PTE şüphesi olan hastalarda ilk yapılması gereken tanısal işlem olarak yer almaktadır. EKO masif/submasif PTE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır (1). PTE'li hastalarda saptanan anormal ekokardiyografik bulgular arasında sağ ventrikül dilatasyonu (%25-30), sağ ventrikül hipertrofisi, sağ

ventrikülde hipokinezi, septal flutter ve paradoksal septal hareket, embolinin doğrudan görülmesi ve pulmoner arteriyel hipertansiyon yer alır. Özellikle submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığının erken mortalite riskini gösterdiği ve bu hastaların bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi gerektiği ifade edilmektedir (2, 3, 4).

Ekokardiyografi PTE'nin erken tanısı dışında hastalığın takibinde ve özellikle de tedaviye rağmen ileri aşamada gelişebilecek kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonların erken saptanmasında önemli yer tutar. Son yıllarda PTE'nin prognozunu belirlemede, özellikle sağ ventrikülde disfonksiyon ve kantitatif parametreler ile yapılan ekokardiyografik ölçümlerin kullanımı giderek artmaktadır (55).

2.7.4. Arteriyel Kan Gazı (AKG)

Hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz PTE'de sık rastlanan AKG bulgularıdır. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Ancak hastaların %10-25'inde AKG normal bulunabilir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde ise hipoksemik hastalara göre mortalite oranı daha düşüktür (53)

2.7.5. D-Dimer

D-Dimer özgül bir fibrin yıkım ürünüdür. Plazmin tarafından fibrinolitik başlatıldıktan sonra elde edilen en küçük oligomer, D-dimer olarak adlandırılır. Molekül ağırlığı 180.000 daltondur. Plazma fibrinojeni %2-3 oranında fizyolojik olarak fibrine dönüşüp yıkılmaktadır. Bu nedenle sağlıklı bireylerin plazmalarında düşük miktarda D-Dimer saptanabilmektedir. Plazma yarı ömrü 8 saat kadardır. Vücuttan atılımı böbrekler ve retikuloendotelial sistem aracılığı ile olmaktadır. Serum düzeyi, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ve lateks aglütinasyon yöntemi ile ölçülür. ELISA yönteminde <500 ng/ml bulunursa, VTE'yi %95-99 oranlarında ekarte ettirir, duyarlılığı yüksektir. D-Dimer düzeyi, PTE, DVT, cerrahi, travma, renal patoloji, SLE, kanser, gebelik, geniş yanıklar, iskemik kalp hastalığı, inme, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon durumlarında yüksek bulunabilir (56). Semptomların süresi ve antikoagülan tedavi başlanmasına paralel olarak düzeyi düşmektedir. PTE'de tedavi süresinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Düzeylerinin yüksek seyretmesi artmış rekürrens ile ilişkili bulunmuştur (57, 58).

2.7.6. Kan biyokimyası ve akut faz reaktanları

AST (Alanin serin aminotransferaz, glutamik oksalasetik transaminaz-SGOT) ve ALT (Alanin l6s6n aminotransferaz- glutamik purivik transaminaz-SGPT) karaciğer hasarını saptamada rutinde s6k kullanılan belirleyicilerdir. Her iki enzim de amino asit metabolizması ile ilgilidir. AST karaciğerde olduğu kadar kalp, kas, beyin, pankreas, b6brek, akciğer, beyaz k6re ve k6rmızı k6relerde de yoğun olarak bulunmaktadır. Buna karşılık ALT yoğun olarak yalnızca karaciğerde bulunur. Serum ALT/AST düzeyinin artması hepatosell6ler nekroz sonucu h6cre içindeki enzimin seruma geçmesi şeklinde olabildiği gibi nekrozla sonlanmayan d6zeydeki bir h6cre hasarında membran geçirgenliğinin artmasından da kaynaklanabilir. Aminotranferazlar idrarla atılmazlar, safraya az miktarda geçebilir, eliminasyonu temel olarak retik6loendotelial sistemde gerçekleşir. AST'nin eliminasyonu ALT'den biraz daha hızlıdır. Total AST'nin yarılanma 6mr6 17±5 saat iken ALT'nin 47±10 saattir (59). Hafif dereceli y6kseklilerde hastalık olmadan g6r6lebilen değişiklikler ve ekstrahepatik sebepler mutlaka akla getirilmelidir. Bunlar arasında egzersiz yapılması, v6cut kitle indeksinin y6ksekliliği ve gebelik unutulmamalıdır. 6ęleden sonraları testlerin değeri sabaha g6re %30'a varan oranda daha y6ksektir. Transaminazların immunglobulinlerle kompleks yaptığı durumlarda da hiçbir hastalık olmadan enzim y6ksek olabilir. Bu durumda AST veya ALT'den biri çok y6ksekken diğeri normal bulunmaktadır. Karaciğer dışı transaminaz y6ksekliliği yapan nedenler arasında hemoliz, adele hastalıkları, çeşitli organ nekrozları ve iskemileri sayılabilir (60).

Alkalen fosfataz (ALP), ince barsak mukoza epiteli, b6brek, karaciğer, kemik ve plasenta kaynaklıdır. Serum ALP düzeyinin % 50'si kemik kaynaklıdır. PTE hastalarının ayırıcı tanısında anlamlı değildir (60).

Gama glutamil transferaz (GGT), 6zellikle hepatosit ve bilier epitel k6kenli bir mikrozomal enzimdir. Çoğunlukla alkolik hepatit ve hepatobilier sistem hastalıklarında y6kselir (60).

Laktat dehidrogenaz (LDH) pir6vatın laktata çevriminde g6revli enzimdir. LDH izoenzimleri kuarterner yapı d6zeyinde birbirinden farklılıklar g6sterir. Aktif LDH molek6l6, H ve M tiplerinde d6rt monomerdan oluşur. Bu monomerler birbirleriyle beş farklı şekilde birleşirler ve beş farklı LDH izoenzimi meydana gelir:

LDH₁: HHHH: Kalp kası, eritrositler, blast h6creleri ve b6breklerde bulunur;

miyokard enfarktüsünde serum düzeyi artar.

LDH₂: HHHM: Kalp kasında ve eritrositlerde bulunur.

LDH₃: HHMM: Akciğer, endokrin bezler, dalak, lenf bezleri ve trombositlerden bulunur.

LDH₄: HMMM: Karaciğer ve iskelet kasında bulunur.

LDH₅: MMMM: İskelet kasında ve karaciğerde bulunur; karaciğer hastalıklarında serum düzeyi artar.

LDH, bulunduğu dokularda hücre hasarının olduğu tüm durumlarda düzeyi artar. Özellikle kalp ve karaciğer hastalıklarının tanısında kullanılır. Megaloblastik ve pernisiyöz anemi, yaygın kanserler, viral hepatit, şok, hipoksi, artmış hipertermi, siroz, tıkanma sarılığı, değişik tiplerdeki böbrek hastalıkları, iskelet kası hastalıkları, neoplastik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, miyokard veya pulmoner enfarktüsler, lösemiler, hemolitik anemiler, viral olmayan hepatitler, orak hücreli anemiler, lenfoma, renal enfarktüsler ve akut pankreatit LDH yüksekliği görülen diğer durumlardır (60).

Bilirubin, hemoglobin yıkım ürünüdür. Viral hepatit, hepatoselüler hasar, toksik veya iskemik karaciğer hasarı olması durumunda hem direkt hem de total bilirubin düzeyi artar. İndirekt bilirubin ya aşırı yapım ya da azalmış konjugasyon sonucu oluşur (60).

Rutin tetkiklerden eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, lökosit sayısı, LDH, AST, ALT ve bilirubin düzeylerinde artma tespit edilebilir ancak özgül değildir (10). PTE'de klinik ağırlaştıkça ve hipoksi arttıkça albumin düzeyinin düştüğü, transaminazların ve bilirubin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (11). Böbrek fonksiyonları da özellikle sağ ventrikül yetmezliği gelişen hastalarda bozulmaktadır. Özellikle böbrek yetmezliği gelişmesi, PTE hastalarının 30 günlük mortalite oranlarında anlamlı oranda artışa neden olduğu gösterilmiştir (12).

C-reaktif protein (CRP), karaciğerde sitokinlere cevap olarak sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Pnömonokokal C-polisakkarid reaktanı olarak bilinir. Aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve promyelositlerden salınan IL-6, karaciğerden CRP sentezlenmesini uyarır. CRP; ilk kez Tillet ve Francis tarafından tanımlanmış ve pnömokok C polisakkariti ile presipite olma yeteneğinden dolayı C-presipitin adı verilmiştir. Önceleri antikor sanılan bu protein, değişik inflamatuvar durumlarda kanda ortaya çıkan bir protein olduğunun saptanması ve C polisakkariti ile tepkime verme

özelliğinden yola çıkılarak CRP olarak adlandırılmış ve 1941 yılında MacLeod ve Avery tarafından pürüfiye edilmiştir. İnflamasyonun çok spesifik ve duyarlı bir göstergesidir. Hepatositlerde depolanmış olmadığından ilk uyarandan 6-10 saat sonra yeni sentezlenen CRP görülmeye başlar ve 48 saatte maksimal seviyeye ulaşır. Kısa sürede normal değerlerine döner. Akut faz yanıtının büyüklüğü ile reaktanların miktarındaki artış genellikle doğru orantılıdır. Ancak bunu etkileyen çeşitli faktörler olabilir. Örneğin, kronik inflamasyonlarda aktivitede artış dönemlerinde yanıtın büyüklüğü klinik tabloya göre beklenenden daha az olabilir (61).

Eritrosit sedimentasyon hızı (sedimentasyon, eritrosit çökme hızı, ESR) belirli zaman biriminde antikoagülanlı kandaki eritrositlerin yer çekimi etkisiyle çöktüğü mesafenin milimetre cinsinden değeridir. Plazma fibrinojeni alfa 2 makroglobulin ve Ig gibi proteinlerin artması ile eritrositlerin agregasyonu sağlanır ve çökme gelişir. ESR, inflamatuvar olaylar, monoklonal gamapatiler, cinsiyet, tokluk, ilaçlar, kolesterol seviyesinin artması, gebelik, yakın zamanda oluşmuş tromboz veya fibrinoliz durumlarında yükselmektedir. Plazma proteinlerinden albumin ESR'yi azaltıcı etki gösterirken fibrinojen ve globulinler hızlandırıcı etki gösterir (61).

2.7.7. Kardiyak troponinler (cTn)

Minör miyokard hasarını bile gösterebilen miyokardiyal hasar belirteçleri olan troponinler iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül yetmezliği ve miyokarditin tanı ve prognozunu belirlemek için kullanılmaktadır. Yeni endikasyonlarda kullanılabilirliği temelini mekanizmadan bağımsız olarak miyokardiyal nekrozu gösterebilmeleri oluşturur. Troponin izoformları olan troponin T ve I'nın salınım özellikleri birbirine benzer. Her ikisi de miyokard hasarı başladıktan sonraki saatler içinde yükselmeye başlar ve 12-24. saatlerde maksimum düzeye ulaşırlar. Troponin T salınımı bifazik özelliklidir. Troponin I ise bir kez salınım yapar. Troponin T 14.güne kadar, troponin I ise 5-7 gün kadar kanda tespit edilebilir (62). Miyokard iskemisinin gösterilmesinde troponin I ve T'nin farklı olmadığı gösterilmiştir (63).

Masif pulmoner emboliye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroenfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınması artar. Artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Bazı hastalarda troponinlerin salınması 6-12 saat kadar

gecikebilir. PTE'ye bağlı serum troponin artışı 40 saat içinde normale döner. Troponinlerin artmış olması erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (64, 65).

2.7.8. Natriüretik peptidler (NP)

Kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. Bu ailenin üyeleri Atrial/A tipi Natriüretik Peptid (ANP), Brain/B tipi Natriüretik Peptid (BNP), C tipi Natriüretik peptiddir. Öncü prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır. BNP'nin Brain Natriüretik Peptid olarak adlandırılması yanıltıcı olabilir. Bunun nedeni, BNP'nin ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmiş oluşudur. Oysa BNP öncelikli olarak kalp kaynaklıdır ve yüksek konsantrasyonlarda miyokarda bulunur (66).

Vazorelaksan, diüretik ve natriüretik etkileriyle volüm yüklenmesi ve hipertansiyonda vücudu koruyucu görev üstlenen natriüretik peptitler (NP), prohormon olarak sentezlenirler. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon fragmanlar şeklinde bulunurlar. ANP ve BNP, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) doğal antagonistleridir. Mineralokortikoid ve tuz uyarımlı hipertansiyon ve volüm yüklenmesine karşı vücudun savunmasında yer alarak kan basıncı, kan volümü ve sodyum dengesinin düzenlenmesini sağlarlar. NP' ler; aşırı su ve tuz tutulmasını, vazokonstriktör peptitlerin sentezlenmelerini, etkilerini ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek damar gevşemesine katkıda bulunurlar. RAAS'inde vazopresin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu artırarak kan basıncını yükseltirler. Buna karşılık ANP ve BNP, kan basıncı yükseldiğinde aktive olurlar. Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler, periferde ise glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriürezi artırıp, sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar. ANP ve BNP primer olarak glomerül ve toplayıcı kanaldan etki yaparlar. Glomerülde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstriksiyonu oluşturarak GFR'yi (glomeruler filtrasyon hızı) arttırırlar. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını arttırır. Aynı zamanda renin, anjiotensin II ve aldosteron düzeylerini baskırlar. BNP, 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP 134 aminoasitten oluşur. Pro BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Atrial miyositlerde sentezlenen ANP'nin, granüllerde depo edilmesi ve egzersiz gibi atriyum duvar gerimini değiştiren

herhangi bir durumda yüksek düzeylerde kana salınmasına karşılık, preproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar. Sürekli bir ventrikuler genişleme ve basınç artışı olduğunda Pro BNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP'ye parçalanır. B tipi natriüretik peptid, ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınan bir nörohormondur. Salınan BNP miktarının ventriküler volum genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (67).

NP'ler, nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla da dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Nötral endopeptidaz, özellikle akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur. NP'lerin bu enzime afiniteleri CNP>ANP>BNP şeklindedir. Bu da BNP'nin yarı ömrünün uzun olmasına yol açar. Bununla birlikte nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, N-terminal-proANP 1 saat, N terminal-proBNP ise yaklaşık 1-2 saatlik yarı ömre sahiptir.

Beyin natriüretik peptidi (BNP) ve N-terminal pro beyin natriüretik peptidi (NT-proBNP), ilk kullanıldığı 1997 yılından beri giderek artan popülariteye sahiptir. Dolayısıyla sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardial hipoksemi oluştuğunda seruma salgılanan BNP miktarı artabilir (68). BNP yüksekliğinin erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (1).

2.7.9. Diğer kardiyak hasar belirteçleri

Miyokard hasar belirteçleri olan kardiyak troponinlere ilave olarak, miyoglobinin ve kreatinin kinazın da (CK-MB), iskemik kalp hastalıklarında, sol ventrikül yetmezliğinde ve myokardit tanısı ve prognoz tespitinde önemli olduğu bilinmektedir. PTE'de oluşan miyokard hasarında da bu indikatörlerin yükseldiği ve özellikle miyoglobinin troponin ve CK-MB'e göre daha önce arttığı gösterilmiştir (13). CK (kreatin kinaz) enziminin üç izoenzimi vardır: MM (iskelet kası), BB (beyin) ve MB (kalp). Normalde miyokard kaynaklı CK'nın yalnız %20'si MB izoenzimidir.

CKMB seviyeleri myokard hasarı gerçekleştiikten yaklaşık 4-6 saat sonra referans aralık üst sınırını aşar. Pik seviyelere yaklaşık 24 saat sonra ulaşır ve 48-72 saat sonra normale döner. CKMB'nin yarılanma ömrü 10-12 saattir.

H-FABP (Heart-type fatty acid-binding protein), kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteindir. Yağ asidi oksidasyonunu engeller ve miyokard hücrelerini korur. Kalp kasında çizgili kasdan çok daha yüksek oranda bulunur. Miyokardiyal hasarın erken yükselen ve yüksek duyarlılığa sahip bir belirteçidir. Düşük molekül ağırlıklı (12-15 kDa), küçük sitoplazmik proteinlerdir ve kalp gibi aktif yağ asidi metabolizmasına sahip dokularda bolca bulunur. Miyokardiyal hasar sonrası 90 dakika sonra dolaşıma katılır ve 6. saatte pik yapar. 24 saat sonra normale döner. Troponin ve BNP'e göre duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksektir. Normotansif PTE hastalarında, 30 gün içerisindeki mortalite ve morbiditeyi göstermesi açısından önemli bir prognostik belirteçdir (69).

2.7.10. Akciğer sintigrafisi

Sintigrafik yöntemler, özellikle çok detektörlü (≥ 4) BT anjiyografinin yaygınlaşması sonrası daha az kullanılmaktadır. Sintigrafi, BT anjiyografinin yapılamadığı durumlarda, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı (nondiagnostik bulunduğu) durumlarda ve kontrast madde allerjisi öyküsü veya renal bozukluğu olan hastalar için değerli bir seçenektir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (70). Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir.

Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan, normal akciğer grafisine sahip olan PTE şüphesi olan hastalarda perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PTE tanısının dışlanması için yeterlidir. Normal perfüzyon sintigrafi bulguları saptanan PTE kuşkusu olan hastalarda PTE riski %1'in altındadır (70). Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar. Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif değeri pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda yaklaşık olarak %85 bulunmuştur. Yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları saptanan hastalarda, geçirilmiş PTE öyküsü veya benzer eski sintigrafik bulgular var ise ya da klinik düşük olasılıklı ise tanı koydurucu değildir. Alternatif bir görüntüleme yöntemine başvurulmalıdır. PTE sonrası endojen trombolitik aktiviteye bağlı olarak gelişen hızlı reperfüzyon nedeniyle PTE'den kuşku edilen

hastalarda sintigrafi mümkün olduğu kadar erken, ideal olarak ilk 24 saat içinde çekilmelidir.

2.7.11. Akciğer Tomografisi

Kullanımı giderek artmakta olan bir tanı yöntemidir. BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Dedektör sayısı arttıkça (≥ 4), multidetektör ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri görüntülemedeki duyarlılığı artar (1). Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, BT anjiyografinin PTE saptamadaki pozitif prediktif değeri lobar, segmenter ve subsegmenter dallarda sırasıyla %97, %68 ve %25 olarak saptanmıştır (36). Akut PTE şüphesi olup multidetektör BT arteriyografi yapılan ve negatif bulunan hastaların antikoagülan tedavi almadan takiplerinde mortalite ve morbidite açısından olumlu sonuçlar elde edilmiştir (71).

2.7.12. Alt ekstremitte venöz ultrasonografi (USG)

PTE'de trombüsler %90 alt ekstremitte, %10 üst ekstremitte kökenlidir. Alt ekstremitte kökenli olanların ise %60'ı proksimal, %20'si distal yerleşimlidir ve %50'si asemptomatiktir. PTE şüpheli hastada USG ile trombüsün saptanması antikoagülan başlanması için yeterlidir (1). DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon USG, iki yönlü Doppler USG ve renkli Doppler USG yer alır (72). USG'si tanısal olmayan ancak PTE kuşkusu olan olgularda seri ultrasonografik izlem (5, 7, 14. günler) önerilir. Tedavi edilmeyen distal trombüs proksimale doğru büyüyeceğinden dolayı USG'nin en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı değerini artırır (1, 72). Sekonder profilaksi sürecinin bitiminde ultrasonografi ile rezidüel trombüslerin varlığının araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yararlıdır.

2.7.13. Magnetik Rezonans (MR) Görüntüleme

Gadolinum'lu MR pulmoner anjiyografi, hem akciğer perfüzyonu, hem de sağ ventrikül hakkında bilgi verir. DVT ve PTE aynı anda araştırılabilir. Dezavantajı uzun sürmesi ve klinik durumu stabil olmayan hastalarda uygun olmamasıdır (73).

2.7.14. Pulmoner Anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE'de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir. PTE'de lümenin direkt olarak değerlendirilmesini sağlayan bir tanı yöntemidir. Ana pulmoner arterlerin değerlendirilmesinde %97'lik doğruluk

bulunurken, distal dallarda bu oran %40'a düşmektedir (70). "Digital subtraction angiography" (DSA) sayesinde daha hızlı ve rahat bir çekim olanağı ile birlikte periferik trombüslerin saptanma olasılığında artış sağlanmıştır. Dijital anjiyografinin komplikasyonları oldukça nadirdir, ancak bu işlem pahalıdır ve deneyim gerektirir. Spiral BT, anjiografinin yerini almıştır (74).

2.8. Tedavi:

Tedavide kullanılan yöntemler: medikal, cerrahi ve destek tedavileridir.

2.8.1. İlaç Tedavisi

a- Antikoagülan Tedavi

i) Unfraksiyone heparin (UFH) tedavisi:

Heparin, ATIII ve faktör X üzerinden etkisini gösterir. Trombolitik, antiinflamatuvar, antiaterosklerotik etkisi de vardır. aPTT (aktive parsiyel tromboplastin-zamanı) ile takibi yapılır. aPTT'nin 1.5-2.5 katına ulaşması hedeflenir. Başlangıç dozu 80U/kg/bolus, idamede 18-24 U/kg/saatten uygulanır (10).

ii) Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH)

UFH'den kimyasal ve enzimatik yolla elde edilir. Etki mekanizması FXa ve daha az oranda FII üzerindedir. Endotel hücreleri ve plazma proteinlerine bağlanma oranları düşük olduğu için kanama, osteoporoz, trombositopeni görülme oranı UHF tedavisinden daha düşüktür. Ancak ACCP'nin 2008 uzlaşma raporunda majör kanama açısından fark olmadığı görüşü benimsenmiştir. Doz, DMAH'nin tipine göre değişiklik gösterir. Genellikle dozun monitorize edilmesine gerek yoktur. Sadece 50 kg altı ve 80 kg üzeri olan hastalarda anti-FXa 0.5-0.8 IU/ml ve gebelerde anti-FXa 1-1.2 IU/ml arasında olacak şekilde monitorize edilmelidir (50).

iii) Oral antikoagülan tedavi

En yaygın kullanılan antikoagülan ilaç varfarin'dir. Varfarin bir K vitamini antagonistidir. K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinin (faktör II, VII, IX, X) karaciğerde sentezlerini bozarak etki gösterir. Heparin ve DMAH'lere göre üstünlüğü ağız yolundan alınması ve ucuz olmasıdır. Ancak koagülasyonun ani inhibisyonunun gerektiği durumlarda yararlı değildir. Etkisi tedaviye başladıktan 36-48 saat sonra belirginleşir. Benzer şekilde, tedavi kesildikten sonra etkisi hemen kaybolmayıp birkaç gün daha devam eder. Varfarinin başlangıç dozu 5 mg/gün'dür (1). UFH veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye oral antikoagülanların eklenmesi uygun

olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda oral antikoagülanlar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir (1).

b- Trombolitik Tedavi:

Masif PTE tanısı olan hastalarda trombolitik tedavi uygulanır. Trombolitik ilaçlar plazminojeni doğrudan ya da dolaylı yolla plazmine çevirirler. Plazmin fibrini yıkararak, pıhtı lizisini sağlar. Plazmin ayrıca fibrinojen, FV ve FVIII'e bağlanarak hipokoagülasiyona yol açar (76).

Trombolitik tedavinin başlıca endikasyonu pulmoner damar yatağının %50'den fazlasının tıkanıdığı veya hipotansiyonun (kardiyojenik şok) bulunduğu masif pulmoner embolizmdir. Trombolitik tedavinin heparin tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda sistemik hipotansiyonun bulunmadığı fakat ekokardiyografik incelemede sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu submasif embolizm olgularında da trombolitik tedavinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (14). Artık submasif olup trombolitik almasında kontrendikasyon olmayan hastalara trombolitik verilmesi önerilmektedir (49, 51).

Trombolitik verilmesinde kontrendikasyon olan durumlar (1, 47)

Mutlak

- Aktif kanama varlığı
- Hemorajik veya orijini bilinmeyen inme
- Son altı ay içindeki iskemik inme
- Santral sinir sistemi tümörleri
- Son üç hafta içindeki majör travma, cerrahi girişim veya kafa travması

Göreceli

- Son altı ay içindeki geçici iskemik atak
- Oral antikoagulan kullanımı
- Gebelik veya postpartum ilk hafta
- Komprese edilemeyen girişim yerleri
- Travmatik resüsitasyon
- Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg)
- İlerlemiş karaciğer hastalığı
- Aktif peptik ülser
- İnfektif endokardit

Trombolitik tedavinin semptomların başlangıcından itibaren ilk 14 gün içinde etkili olduğu, bu süre uzadıkça tedavinin etkinliğinin azaldığı kabul edilmektedir (7).

2.8.2. Cerrahi Tedavi

a) Pulmoner embolektomi

Yapılan aktif ve uygun tedaviye rağmen ciddi hemodinamik bozukluk devam ediyorsa, pulmoner anjiyografide masif obstrüksiyon varsa, antikoagülan ve trombolitik tedavinin yetersiz veya kontrendike olduğu durumlarda, iki saatlik trombolitik, oksijen ve inotropik tedaviye rağmen sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında, saatlik idrar miktarının 20 ml'nin altında, PaO₂'nin 60 mmHg'nin altında olması durumunda pulmoner embolektomi düşünülmelidir (10).

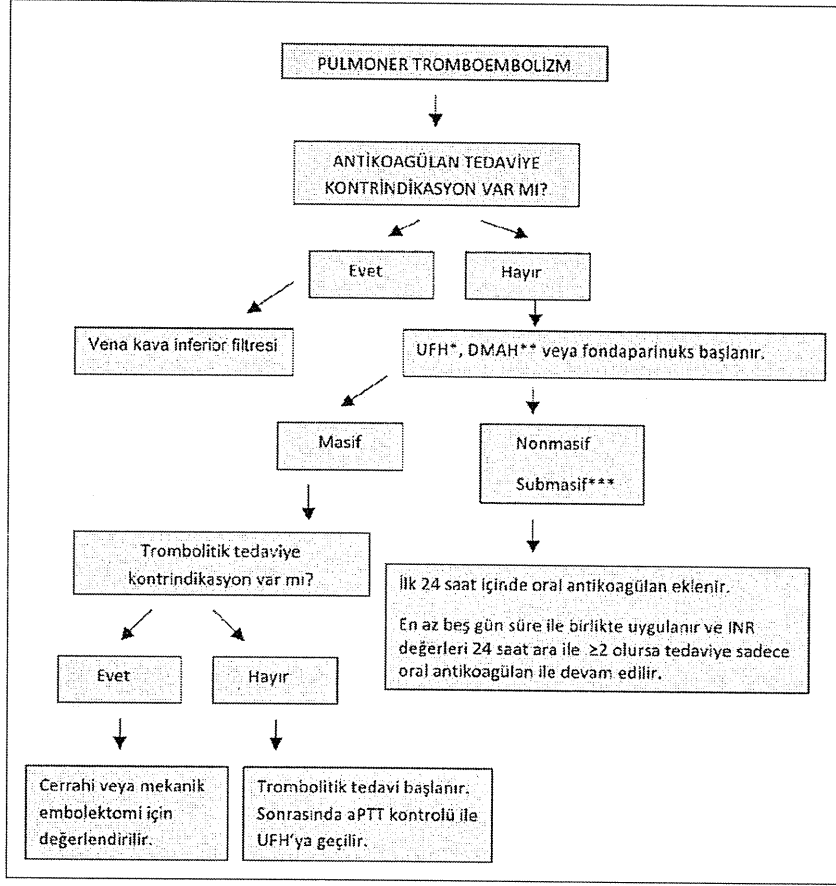
b) Kateterle lokal trombolizis

Trombolitik ilaç bir kateter yolu ile lokal olarak doğrudan trombüse uygulanabilir. İlk kullanılmaya başlandığında bu tedavinin sistemik tedaviye üstünlüğü gösterilemediği gibi kateter giriş yerinde daha fazla kanamaya neden olduğu bildirilmiştir (7). Son zamanlarda kateterle trombüs fragmantasyonu ve fibrinoliz işlemi ultrason rehberliğinde yapılmaktadır. Bu işlemde ultrasonun kavitasyon özelliği kullanılarak trombüs fragmente edilip ve ardında trombolitik verilmektedir. Urokinaz veya rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) kullanılabilen ve daha düşük dozda trombolitikle, daha az kanama komplikasyonu elde edilmiştir (78).

iii) Vena kava inferior filtresi

Vena kava inferior filtresi, rekürren emboli olasılığı yüksek akut VTE varlığında (proksimal DVT), antikoagülan tedavinin mutlak kontrendike olduğu durumlarda, trombositopeni, majör kanama gibi ciddi komplikasyon olduğu durumlarda ve yeterli antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan emboli ataklarının varlığı gibi durumlarda uygulanmaktadır. Filtre takılmasına bağlı olarak giriş bölgesinde venöz trombüs gelişimi, hematoma, yara enfeksiyonu, hava embolizmi gibi lokal komplikasyonlar, giriş yerinde trombüs, filtrenin migrasyonu, damar duvarı erozyonuna bağlı retroperitoneal hemoraji, filtre kırılması, filtreye bağlı vena kava inferiorunda obstrüksiyon ve alt ekstremitelerde kronik venöz yetmezlik gibi sorunlar gelişebilir. Özellikle trombolitik tedavi uygulanan hastalarda ciddi hematoma riski olup, femoral yaklaşımda filtre giriş yerinde %40'a kadar akut trombüs gelişebilir. Vena kava inferior filtresi takılan

hastalarda, kanama riski yaratan durum ortadan kalktığında profilaktik dozda ve VKİ filtresi kaldığı sürece antikoagülan tedavi verilmesi önerilir (1) (Şekil 2.4).



* Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin "UFH"),

** DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

*** Submasif pulmoner embolizmde (ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan PTE) kanama riski düşük, seçilmiş olgularda (Ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG'de S1Q3T3 paterni, troponin yüksek ± BNP yüksek) trombolitik tedavi verilebilir.

Şekil 2.4. PTE'de tedavi yaklaşımı (1)

2.8.3. Destek tedavisi

PTE tanısı konulan hastalara 24-48 saat boyunca yatak istirahati önerilir. Ciddi plevral ağrının tedavisinde non-steroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) narkotik analjeziklere göre daha üstün olduğu bildirilmiştir. Hipoksemi durumunda (PaO₂ <60 mmHg) mutlaka yüksek konsantrasyonda (2-4 L/dk) oksijen tedavisi verilmelidir (1, 2).

3.YÖNTEM VE HASTALAR

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları servisine Temmuz 2009- Haziran 2011 tarihleri arasında PTE tanısı alarak yatırılan ve dosyasına ulaşılan 98 hasta çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak yapılan çalışma, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlatıldı (karar no: 2010/09/17).

Hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş bilgileri dosyadan kaydedildi.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, konjestif kalp yetmezliği (KKY), kor pulmonale, hipertansiyon, diabetes mellitus, serebrovasküler hastalık, atrial fibrilasyon, kalp kapak hastalıkları, karaciğer ve böbrek hastalıkları, vaskülit, kanser gibi komorbid hastalıkları olanlar kaydedildi.

Anamnez bilgilerinden özellikle nefes darlığı, öksürük, hemoptizi, retrosternal göğüs ağrısı, yan ağrısı, bayılma ve bacaklarda ağrı, şişlik şikayetleri olup olmadığına bakıldı. Yakın zamanlı ameliyat veya kaza öyküsü olanlar belirlendi.

Fizik muayene bulgularından ateş, taşikardi, takipne, ral, ronkus, solunum seslerinde azalma varlığı kaydedildi.

Hastaların ilk başvurudaki Wells skorları kaydedildi. PTE hastaları klinik tablonun ciddiyetine göre masif, submasif ve nonmasif olarak üç gruba ayrıldı: Hipotansiyon gelişenler masif, tansiyonu normal olup EKO'da sağ kalp yüklenme bulguları olanlar submasif, tansiyonu ve EKO bulguları normal olanlar ise non-masif PTE olarak gruplandı. Buna göre hastalarımızın 13'ü masif, 50'si submasif ve 35'i nonmasif olarak sınıflandırıldı.

Tüm hastaların ilk başvuru anındaki akciğer tomografi, venöz dopler USG raporları ve kardiyoloji bölümünce yapılmış EKO bulguları dosyalardan bulunarak kaydedildi.

Akciğer tomografisi kronik böbrek yetmezliği olması nedeniyle çekilemeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Başvuruda böbrek fonksiyon testleri bozuk olup hospitalize edildikten sonra düşen ve tomografi çekilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

EKG kayıtları değerlendirildi. Sedimentasyon, CRP, üre, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, LDH, ALP, GGT, bilirubin, Na, K, Cl, D-dimer, troponin, NT pro-BNP, CK, CKMB düzeyleri kaydedildi.

Rutin biyokimyasal tetkikler olan üre, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, LDH, ALP, GGT, bilirubinler, Na, K ve Cl düzeylerinin belirlenmesi, Siemens Bayer Advia 2400 cihazı ile cihaza uyumlu “Siemens Health Care” marka kitler kullanılarak yapılmıştır. Sedimentasyon hızı Wester-Green methodu ile, CRP turbidimetrik yöntemle, tespit edilmiştir. D-Dimer ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. ELFA (enzyme-linked fluorescence assay) ile mini-VIDAS cihazı kullanılarak kan düzeyleri tespit edilmiştir. NT-proBNP düzeyleri Siemens Immulite cihazı ile kemoluminisans yöntemi ile belirlenmiştir. Değerlendirmeye alınan testlerin normal laboratuvar değerleri Tablo3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1: Araştırmaya alınan parametrelerin normal kan düzeyleri

Kan değerleri		Normal değerler
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ	AST (U/L)	5-34
	ALT (U/ml)	5-49
	LDH (U/L)	0-190
	ALP (U/L)	25-129
	GGT (U/L)	2-73
	D.BİL (mg/dL)	0-0,2
	T.BİL (mg/dL)	0,3-1,2
BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ ve ELEKTROLİTLER	Üre (mmol/L)	10-50
	Kreatinin (mg/dL)	0,6-1,3
	Ürik asit (mg/dL)	3,7-9,2
	Na (mmol/L)	136-145
	K (mmol/L)	3,5-5,1
Cl (mmol/L)	98-107	
KARDİYAK ENZİMLER	Troponin I (ng/mL)	0-0,10
	CK (U/L)	32-294
	CK-MB (ng/mL)	0-5
	NT-pro BNP (pg/mL)	0-125
DİĞER	D-Dimer (ng/mL)	0-500
	CRP (mg/L)	0-4,99
	Sedimentasyon (mm)	0-20

3.1. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS11.5 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sayımla elde edilen değişkenler için frekans (yüzde), ölçümle elde edilen değişkenler için ortalama±standart sapma (ss) [ortanca (minimum-maksimum)] değer tanımlayıcı

istatistik olarak kullanılmıştır. Sayımla elde edilen değişkenlerde gruplararası karşılaştırmalarda ki-kare testi, ölçümle elde edilen değişkenler açısından bağımsız üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Minimum ve maksimum değerleri, standart sapma ile belirtilemeyecek kadar birbirinden çok farklı olan parametrelerde, ortanca kullanılmıştır. Gruplararası anlamlı fark saptanan parametreler için Spearman korelasyon testi yapıldı. Korelasyon katsayıları -1,+1 arasında olup 0 ile +1 arasındaki değerler pozitif korelasyonu; -1 ile 0 arasındaki değerler ise negatif korelasyonu göstermektedir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 98 (13 masif, 50 submasif ve 35 nonmasif) olgunun demografik özellikleri incelendi. Masif PTE grubunda yaş ortalaması $68,4 \pm 15,5$, submasif PTE grubunda $61,8 \pm 16,4$ ve nonmasif PTE grubunda $59,7 \pm 17,3$ idi (Tablo 4.1). Yaş ortalaması açısından masif PTE grubunda, nonmasif gruba göre anlamlı yükseklik saptandı ($p=0,021$). Submasif ve nonmasif hasta grupları arasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,075$). Kadın ve erkek sayısı açısından gruplar arası fark saptanmadı ($p=0,823$).

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Masif (n=13)	Submasif (n=50)	Nonmasif (n=35)	p
Kadın/Erkek	8/5	27/23	18/17	$p=0,823$
Yaş (ortalama \pm ss)	$68,4 \pm 15,5$	$61,8 \pm 16,4$	$59,7 \pm 17,3$	$p=0,012$

Hastaların başvuru anındaki semptomları olan nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma, hemoptizi, retrosternal ağrı, yan ağrısı, senkop, bacak ağrısı ve şişliği açısından değerlendirildi. Senkop, retrosternal baskı ve öksürüğün masif grupta ($p=0.000$); nefes darlığının submasif grupta ($p=0.000$); balgam, hemoptizi, yan ağrısı ve bacakta şişlik-ağrı yakınmalarının da nonmasif grupta ($p=0.000$) daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: PTE hastalarının başvuru yakınmaları

Başvuru şikayeti	Masif (n=13)	Submasif (n=50)	Nonmasif (n=35)	p
Nefes darlığı	11 (%84,6)	46 (%92)	24 (%68,5)	$<0,001$
Öksürük	6 (%46,1)	18 (%36)	15 (%42,8)	$<0,001$
Balgam	1 (%7,6)	9 (%18)	14 (%40)	$<0,001$
Hemoptizi	5 (%38,5)	14 (%28)	16 (%45,7)	$<0,001$
Yan ağrısı	3 (%23)	14 (%28)	16 (%45,7)	$<0,001$
Retrosternal baskı	5 (%38,5)	12 (%24)	2 (%5,7)	$<0,001$
Senkop	11 (%84,6)	0 (%0)	0 (%0)	$<0,001$
Bacakta şişlik ağrı	1 (%7,6)	14 (%28)	11 (%31,4)	$<0,001$

Son 6 ay içinde travma ve ameliyat geçirme durumu açısından hastalar değerlendirildiğinde masif, submasif ve non-masif PTE hastaları arasında fark anlamlı bulunmadı ($p=0,77$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: PTE hastalarının son 6 ay içerisinde travma ve cerrahi geçirme durumu

6 ay içerisinde travma veya cerrahi varlığı	Masif (n=13)	Submasif (n=50)	Nonmasif (n=35)	p
Var	4	15	13	0,77
Yok	9	35	22	

Hastalar, başvuru anındaki fizik muayene bulguları olan ateş, taşikardi, takipne, ral, ronkus ve solunum seslerinde azalma açısından değerlendirildiğinde her bir alt gruba düşen hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel anlamlılık değerlendirilemedi. Ancak, taşikardi, takipne, ronkus ve solunum seslerinde azalma bulgularının masif grupta; ral bulgusunun submasif grupta; ateşin ise nonmasif grupta yüzde olarak daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: PTE hastalarının başvuru anındaki fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları	Masif (n=13)	Submasif (n=50)	Nonmasif (n=35)	p
Normal	3 (%23)	7 (%14)	7 (%20)	-
Ateş	1 (%7,6)	2 (%4)	5 (%14,2)	
Taşikardi	5 (%38,4)	17 (%34)	7 (%20)	
Takipne	8 (%61,5)	23 (%46)	10 (%28,5)	
Ral	2 (%15,3)	17 (%34)	10 (%28,5)	
Ronkus	1 (%7,6)	0 (%0)	1 (%2,8)	
Solunum seslerinde azalma	6 (%46,1)	16 (%32)	10 (%28,5)	

Başvuru anında yapılan Wells skorları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5) ($p=0,549$).

Tablo 4.5: PTE hastalarının başvuru anındaki Wells skorları

	Masif (n=13)	Submasif (n=50)	Nonmasif (n=35)	p
Ortanca (min-maks.)	4,5 (0,5-9)	6 (1-10)	4,5 (0-10,5)	0,549

İlk başvurudaki kan basıncı değerleri incelendiğinde, hem sistolik hem de diastolik kan basınçlarının masif, submasif ve non-masif PTE hasta gruplarında birbirinden anlamlı olarak farklı olduğu görüldü ($p<0.001$). Masif PTE olgularında kan basıncı değeri en düşük 90/40mmHg; submasif grupta 110/60mmHg; nonmasif grupta ise 90/60mmHg olarak saptandı. Nonmasif gruptaki bir hastanın daha önceki tansiyon değerleri de yine 90/60 düzeyinde olduğundan ve bu hastada sağ ventrikül yüklenme bulgusu olmadığından tansiyon değeri düşük olmasına rağmen nonmasif gruba alındı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: PTE hastalarının başvuru anındaki sistolik ve diastolik tansiyon değerleri

		Masif (n=13)	Submasif (n=50)	Nonmasif (n=35)	p
Sistolik TA (mmHg)	Ortanca (min-maks)	100 (90-100)	120 (110-180)	120 (90-160)	<0.001
Diastolik TA (mmHg)	Ortanca (min-maks)	60 (40-60)	80 (60-100)	70 (60-90)	<0.001

Hastalar ek hastalıkları açısından değerlendirildiğinde, alt gruplarda yeterli hasta sayısı olmadığı için farklılığa dair p değeri tespit edilemedi. Ancak masif ve submasif grupta ek hastalık olarak en çok hipertansiyon olduğu (sırasıyla %76.9, %38), nonmasif grupta ise DM (%14.2) olduğu saptandı. Nonmasif grupta %68.5 oranında ek hastalık saptanmazken, masif grupta bu oran %7.6, submasif grupta ise %34 idi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: PTE hastalarının ek hastalıkları

Ek hastalıklar	Masif (n=13)	Submasif (n=50)	Nonmasif (n=35)
Yok	1 (%7,6)	17 (%34)	24 (%68,5)
Koroner arter hastalığı	0 (%0)	3 (%6)	3 (%8,5)
Atriyal fibrilasyon	0 (%0)	1 (%2)	0 (%0)
HT	10 (%76,9)	19 (%38)	0 (%0)
DM	1 (%7,6)	11 (%22)	5 (%14,2)
Hipotiroidi	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
MS	0 (%0)	2 (%4)	0 (%0)
Astım	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2,8)
Gastrit	1 (%7,6)	5 (%10)	0 (%0)
Varis	1 (%7,6)	0 (%0)	0 (%0)
SVO	0 (%0)	2 (%4)	1 (%2,8)
KOAH	1 (%7,6)	3 (%6)	2 (%5,6)
Aritmi	0 (%0)	2 (%4)	0 (%0)
Hiperlipidemi	1 (%7,6)	1 (%2)	0 (%0)
Alzheimer	1 (%7,6)	3 (%6)	0 (%0)
Kalp yetmezliği	1 (%7,6)	1 (%2)	0 (%0)
Geçirilmiş PTE	0 (%0)	1 (%2)	0 (%0)
Geçirilmiş DVT	0 (%0)	1 (%2)	0 (%0)
Parkinson	0 (%0)	2 (%4)	0 (%0)
Hipotansiyon	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2,8)

Toraks BT bulgularında embolinin ana pulmoner arterde veya segmenter-subsegmenter oluşu, tek veya iki taraflı yerleşimi, atelektazi, konsolidasyon ve plevral efüzyon varlığı incelendi. Ana pulmoner arterde PTE (tek veya iki taraflı), masif ve submasif olgularda, nonmasif gruba göre anlamlı olarak daha fazla gözlendi ($p=0.001$). Ana pulmoner arterde PTE, nonmasif olgular hiç görülmedi. Atelektazi ve pulmoner arterin segmenter veya subsegmenter dalında PTE (tek veya iki taraflı), masif ve

nonmasif PTE olgularında, submasif olgulara göre daha sıklıkla (p=0.001). Konsolidasyon, tüm gruplarda benzer oranda görülürken, plevral efüzyon masif grupta daha fazla saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: PTE hastalarının Toraks BT bulguları

Toraks BT bulguları	Masif (n=13)	Submasif (n=50)	Nonmasif (n=35)	p
Tek taraflı ana pulmoner arterde pte	4 (%30,7)	9 (%18)	0 (%0)	0,001*
Tek taraflı pulmoner arterin segmenter veya subsegmenter dalında pte	8 (%61,5)	19 (%38)	25 (%71,4)	0,001§
İki taraflı ana pulmoner arterde pte	7 (%53,8)	27 (%54)	0 (%0)	0,001*
İki taraflı pulmoner arterin segmenter veya subsegmenter dalında pte	3 (%23)	7 (%14)	10 (%28,5)	0,001§
Atelektazi	3 (%23)	7 (%14)	11 (%31,4)	0,001§
Konsolidasyon	4 (%30,7)	13 (%26)	10 (%28,5)	0,07
Plevral efüzyon	3 (%23)	5 (%10)	4 (%11,4)	0,001#

*Masif ve submasif grupta, nonmasif PTE grubuna göre anlamlı düzeyde daha sık saptandı.

§ Masif ve nonmasif grupta, submasif PTE grubuna göre anlamlı düzeyde daha sık saptandı

Masif PTE grubunda, diğer gruplardan anlamlı düzeyde daha sık saptandı.

Başvuruda ölçülen pulmoner arter basıncı (PAB) ve sağ ventrikül yüklenme bulguları açısından hastalar değerlendirildiğinde gruplararası fark anlamlı bulundu (p=0.000). Farklılık nonmasif ile masif (p=0.000) ve nonmasif ile submasif (p=0.000) grupları arasında saptandı. Sağ yüklenme bulguları masif ve submasif olguların %100'ünde vardı. Ortanca (min-maks) pulmoner arter basıncı masif PTE grubunda 55 (35-100)mmHg, submasif grupta ise 55 (35-85)mmHg idi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: PTE hastalarının pulmoner arter basıncı (PAB) ve sağ ventrikül yüklenme bulguları

		Masif (n=13)	Submasif (n=50)	Nonmasif (n=35)	P
PAB (mmHg)	Ortanca (min-maks)	55 (35-100)	55 (35-85)	25 (25-45)	0.000
Sağ ventrikül yüklenme bulguları	Var	13 (%100)	50 (%100)	0 (%0)	<0,001
	Yok	0 (%0)	0 (%0)	35 (%100)	

EKG bulguları açısından incelendiğinde alt gruptaki denek sayısı yetersiz olduğu için farklılığa ilişkin p değeri hesaplanamadı. Masif PTE hastalarında en fazla taşikardi (%38,4), submasif ve non-masif PTE hastalarında ise en fazla normal EKG bulguları saptandı (sırasıyla %44 ve %77,1). Submasif ve non-masif PTE hastalarında en çok rastlanan patolojik EKG bulgusunun ise T negatifliği olduğu bulundu (sırasıyla %24 ve %8,5) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. PTE hastalarının EKG bulguları

EKG bulgusu	Masif (n=13)	Submasif (n=50)	Nonmasif (n=35)
Normal	3 (%23)	22 (%44)	27 (%77,1)
Taşikardi	5 (%38,4)	10 (%20)	2 (%5,6)
T negatifliği	4 (%30,7)	12 (%24)	3 (%8,5)
Atriyal fibrilasyon	0 (%0)	5 (%10)	0 (%0)
Sol dal bloğu	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2,8)
ST depresyonu	1 (%7,6)	0 (%0)	0 (%0)
P pulmonale	2 (%15,3)	1 (%2)	0 (%0)
S ₁ Q ₃ T ₃	1 (%7,6)	0 (%0)	0 (%0)
Ventriküler ekstrasistol	2 (%15,3)	0 (%0)	0 (%0)
Multifokal atriyal taşikardi	1 (%7,6)	0 (%0)	0 (%0)
Sağ dal bloğu	0 (%0)	1 (%2)	0 (%0)

Dopler USG bulguları açısından incelendiğinde gruplar arası fark saptanmadı (p=0,370) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. PTE hastalarının dopler USG bulguları

Derin ven trombozu	Masif (n=13)	Submasif (n=50)	Nonmasif (n=35)	P
Yok	7 (%53,1)	21 (%42)	22 (%62,8)	0,370
Alt ekstremitede var	6 (%46,4)	28 (%56)	13 (%37,1)	

Tablo 4.12. PTE hastalarının kan değerleri

Kan değerleri		Normal değerler	Masif (n=13)	Submasif (n=50)	Nonmasif (n=35)	P
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ	AST (U/L)	5-34	29 (17-83)	24 (2-112)	24 (11-85)	0,410
	ALT (U/ml)	5-49	24 (11-74)	21,5 (1-202)	21 (7-205)	0,696
	LDH (U/L)	0-190	351 (200-501)	270 (108-1123)	229 (106-521)	<0,001*
	ALP (U/L)	25-129	92 (61-202)	91 (27-416)	82 (42-267)	0,500
	GGT (U/L)	2-73	40 (14-189)	40,5 (5-654)	28 (6-201)	0,249
	D.BİL (mg/dL)	0-0,2	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,06-1,5)	0,2 (0-0,8)	0,898
	T.BİL (mg/dL)	0,3-1,2	0,5 (0,3-0,9)	0,6 (0-2,8)	0,6 (0,1-1,9)	0,427
BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ ve ELEKTROLİTLER	Üre (mmol/L)	10-50	64 (15-124)	36 (0-125)	26 (4-79)	0,002*
	Kreatinin (mg/dL)	0,6-1,3	1,3 (0,9-1,7)	1,1 (0,8-2)	1 (0,5-3,8)	0,006§
	Ürik asit (mg/dL)	3,7-9,2	5,7 (2,3-208)	5,6 (2,6-77)	4,2 (2,2-7,9)	0,001*
	Na (mmol/L)	136-145	139 (131-149)	139 (135-149)	138 (132-144)	0,900
	K (mmol/L)	3,5-5,1	4,6 (3,2-5,7)	4,3 (2,7-4,8)	4,1 (2,9-4,9)	0,08
	Cl (mmol/L)	98-107	105 (97-115)	104 (85-115)	105 (100-111)	0,82
KARDİYAK ENZİMLER	Troponin I (ng/mL)	0-0,10	0,12 (0,01-0,7)	0,07 (0-9,7)	0,01 (0-0,1)	<0,001*
	CK (U/L)	32-294	71 (40-605)	62,5 (0-2810)	83 (14,5-1504)	0,827
	CK-MB (ng/mL)	0-5	1,5 (0,2-4,1)	1,5 (0-20,8)	1 (0-4,2)	0,011#
	NT-pro BNP (pg/mL)	0-125	1730 (76-35000)	1469 (9-17887)	93 (7-4500)	<0,001*
DİĞER	D-Dimer (ng/mL)	0-500	5500 (2141-10000)	4532 (486-10000)	227 (68- 10000)	<0,001*
	CRP (mg/L)	0-4,99	50 (3-218)	38 (3,4-200)	72 (2,5-209)	0,281
	Sedimentasyon (mm/saat)	0-20	24(1-120)	26,5(2-98)	49(10-140)	0,012*

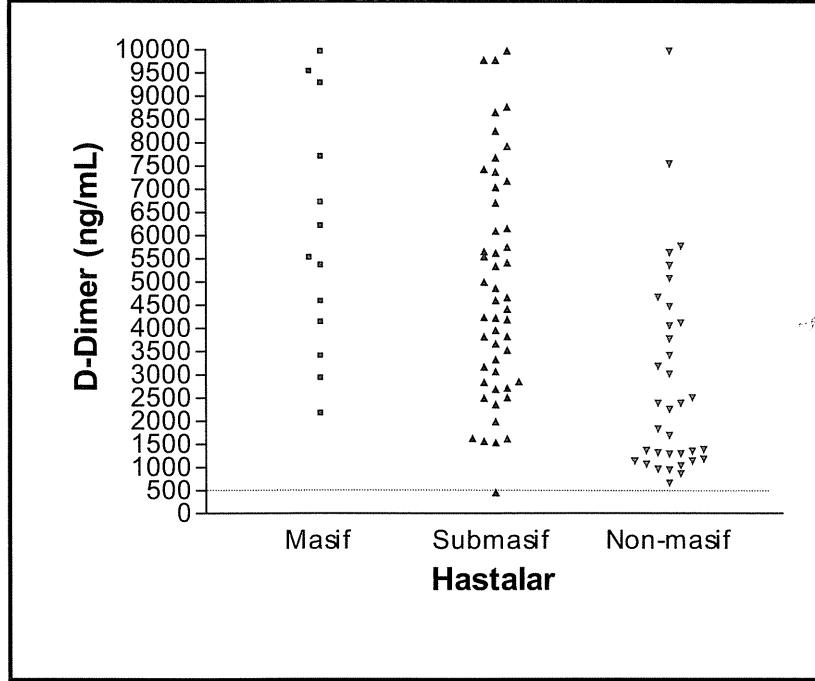
Veriler, ortanca (minimum-maksimum) olarak bildirildi.

*Non masif ile submasif ve nonmasif ile masif PTE grubu arasında fark saptandı.

§ Masif ile submasif ve masif ile nonmasif arasında anlamlı fark saptandı.

Submasif ile nonmasif arasında fark saptandı.

Hastaların ilk başvuruındaki kan değerleri ölçüldüğünde D-Dimer masif ve submasif grupta, nonmasif gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). D-Dimerin ortanca (min-maks) değeri, masif grupta 5500 (2141-10000) ng/mL; submasif grupta 4532 (486-10000)ng/mL ve nonmasif grupta 227 (68-10000)ng/mL idi (Şekil 4.1).



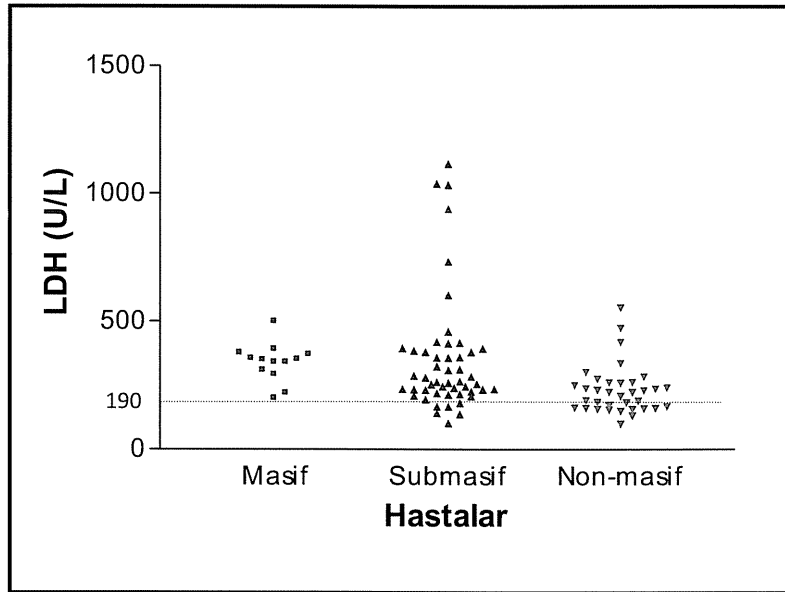
Şekil 4.1. PTE hastalarının D-Dimer düzeyleri

Kreatinin masif grupta, submasif ve nonmasif gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,006$). Kreatininin ortanca (min-maks) değeri, masif grupta 1,3 (0,9-1,7) mg/dL; submasif grupta 1,1 (0,8-2) mg/dL ve nonmasif grupta 1 (0,5-3,8) mg/dL idi. Nonmasif grupta kreatinin değeri 3,8 mg/dL olan hastanın, bize başvurusundan 1 hafta önce akut böbrek yetmezliğine girdiği öğrenildi. Parkinson hastası olan bu olgunun başvurusunda glob vezikale tespit edildi. Mesane sonda uygulaması sonrası kreatinin düzeyleri hızla düzeldi. Nörojenik mesane olabileceği düşünüldü. Yatışının 4. gününde kontrastlı toraks BT çekildi. Bilateral subsegmenter düzeyde PTE tespit edildi (Şekil 4.2).



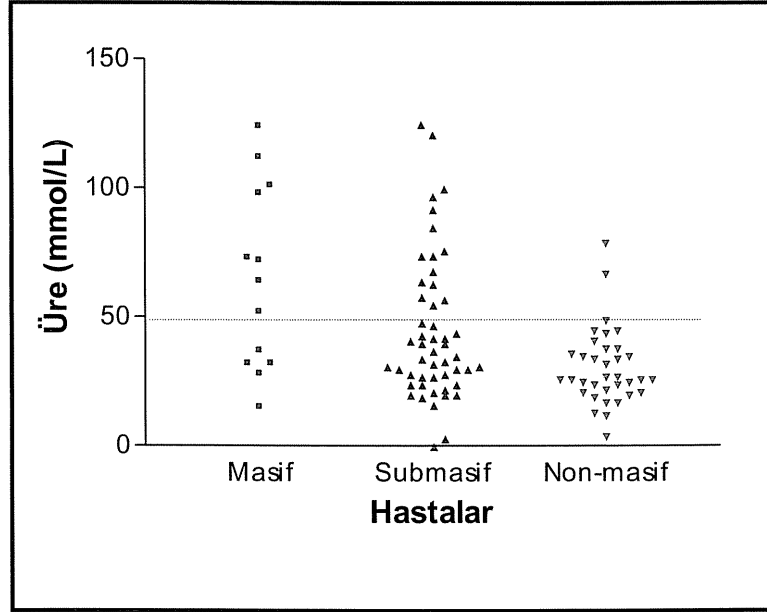
Şekil 4.2. PTE hastalarının kreatinin düzeyleri

LDH nonmasif grupta, masif ve submasif gruba göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p < 0,001$); masif ve submasif grup arasında fark saptanmadı. LDH ortanca (min-maks) değeri, masif grupta 351 (200-501) U/L; submasif grupta 270 (108-1123) U/L ve nonmasif grupta 229 (106-521) U/L idi (Şekil 4.3).



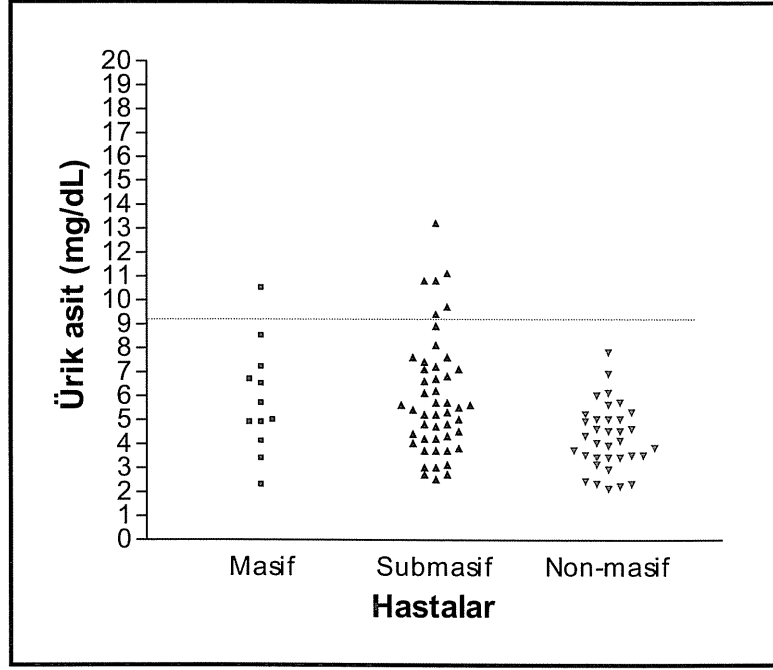
Şekil 4.3. PTE hastalarının LDH düzeyleri

Üre, nonmasif grupta, masif ve submasif gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,002$). Masif ve submasif grup arasında fark saptanmadı. Ürenin ortanca (min-maks) değeri masif grupta 64 (15-124) mmol/L, submasif grupta 36 (0-125)mmol/L ve nonmasif grupta 26 (4-79) mmol/L idi (Şekil 4.4).



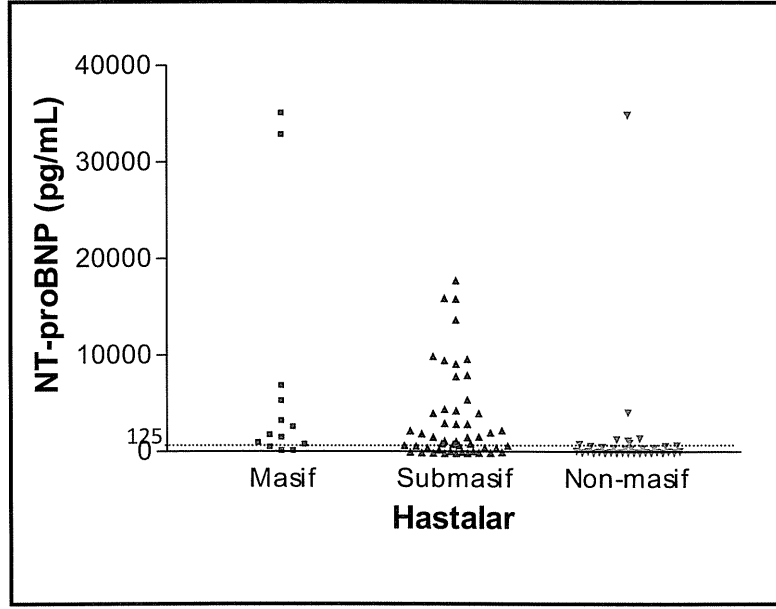
Şekil 4.4. PTE hastalarının üre düzeyleri

Ürik asit, nonmasif grupta, masif ve submasif gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı; masif ve submasif grup arasında fark saptanmadı ($p=0,001$). Ürik asitin ortanca değeri masif grupta 5,7 (2,3-208) mg/dL; submasif grupta 5,6 (2,6-77) mg/dL ve nonmasif grupta 4,2 (2,2-7,9) mg/dL idi (Şekil 4.5). Ürik asit, masif PTE grubunda bir hastada 208, submasif grubunda ise 2 hastada 70'in üzerinde bulunmuştur. Ancak çok uç değerler olması nedeniyle tabloya alınmamıştır.



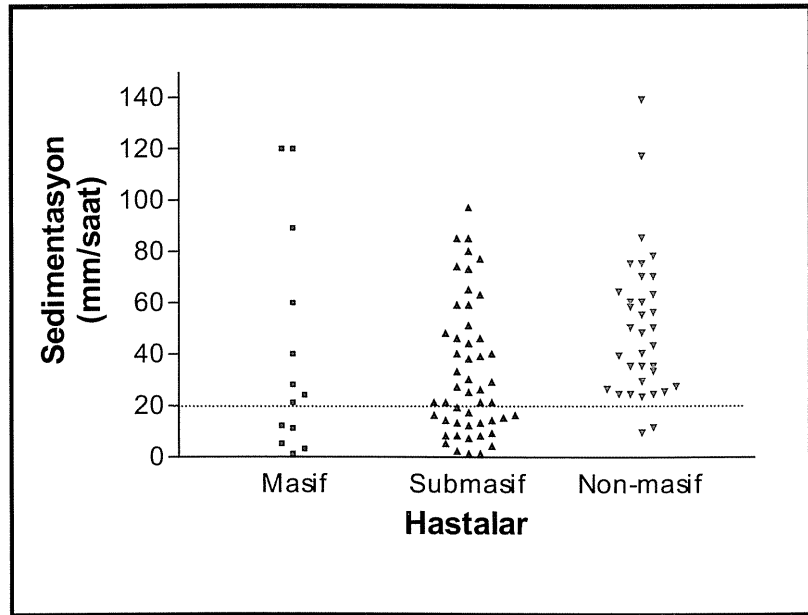
Şekil 4.5. PTE hastalarının ürik asit düzeyleri

Troponin I nonmasif grupta, masif ve submasif gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0,001$); bu değerler açısından masif ve submasif grup arasında fark saptanmadı. Troponin I'nın ortanca değeri (min-maks) masif grupta 0,12 (0,01- 0,7)ng/mL; submasif grupta 0,07 (0-9,7) ng/mL ve nonmasif grupta 0,01 (0-0,1) ng/mL idi. Troponin I, bir submasif PTE hastasında 9,7 olarak bulunmuştur ancak uç bir değer olması nedeniyle tabloya dahil edilmemiştir (Şekil 4.6).



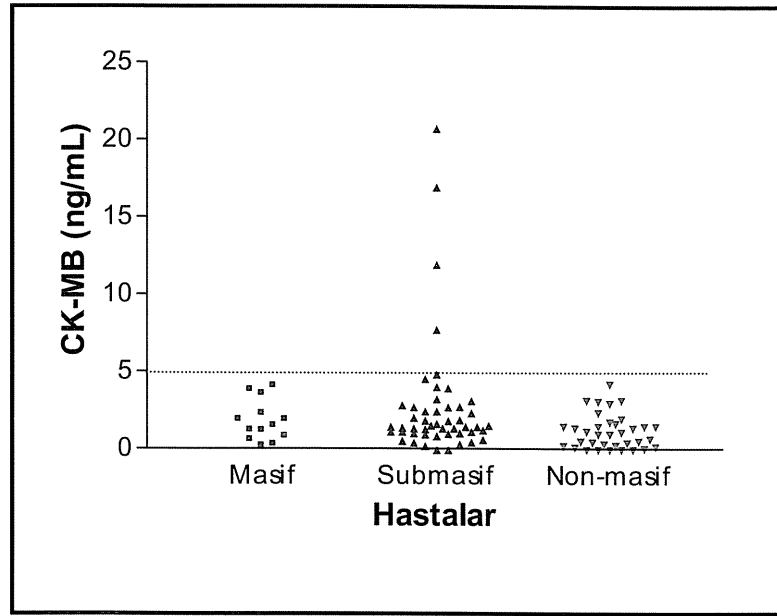
Şekil 4.7. PTE hastalarında NT-proBNP düzeyleri

Sedimentasyon ise nonmasif grupta diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,012$). Sedimentasyonun ortanca (min-maks) değeri masif grupta 24 (1-120)mm/saat; submasif grupta 26,5 (2-98)mm/saat ve nonmasif grupta 49 (10-140)mm/saat idi (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. PTE hastalarının sedimentasyon düzeyleri

CK-MB submasif grupta, nonmasif gruba göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,011$); masif ve submasif grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,597$). CK-MB'nin ortanca (min-maks) değeri masif grupta 1,5 (0,2-4,1)ng/mL; submasif grupta 1,5 (0-20,8)ng/mL ve nonmasif grupta 1 (0-4,2) ng/mL idi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. PTE hastalarının CK-MB düzeyleri

AST, ALT, ALP, GGT, direkt ve indirekt bilirubin, Na, K, Cl, CK ve CRP açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Bu parametrelerden CRP dışındakiler, PTE hastalarında normal sınırlar içerisindeydi. CRP ise, çoğu PTE hastamızda normal laboratuvar referans değerlerinin üzerinde saptandı. Ancak gruplararası fark anlamlı bulunmadı.

Masif PTE hastaları ile submasif PTE hastalarının kan değerleri karşılaştırıldığında sadece kreatinin değeri masif grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,03$). Diğer parametreler iki grupta benzer bulundu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Masif ve submasif PTE hastalarının kan değerlerinin karşılaştırması

Kan değerleri		Normal değerler	Masif (n=13)	Submasif (n=50)	P
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ	AST (U/L)	5-34	29 (17-83)	24 (2-112)	0,410
	ALT (U/ml)	5-49	24 (11-74)	21,5 (1-202)	0,696
	LDH (U/L)	0-190	351 (200-501)	270 (108-1123)	0,25
	ALP (U/L)	25-129	92 (61-202)	91 (27-416)	0,500
	GGT (U/L)	2-73	40 (14-189)	40,5 (5-654)	0,249
	D.BİL (mg/dL)	0-0,2	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,06-1,5)	0,898
	T.BİL (mg/dL)	0,3-1,2	0,5 (0,3-0,9)	0,6 (0-2,8)	0,427
BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ ve ELEKTROLİTLER	Üre (mmol/L)	10-50	64 (15-124)	36 (0-125)	0,064
	Kreatinin (mg/dL)	0,6-1,3	1,3 (0,9-1,7)	1,1 (0,8-2)	0,03§
	Ürik asit (mg/dL)	3,7-9,2	5,7 (2,3-208)	5,6 (2,6-77)	0,968
	Na (mmol/L)	136-145	139 (131-149)	139 (135-149)	0,900
	K (mmol/L)	3,5-5,1	4,6 (3,2-5,7)	4,3 (2,7-4,8)	0,08
	Cl (mmol/L)	98-107	105 (97-115)	104 (85-115)	0,82
KARDİYAK ENZİMLER	Troponin (ng/mL)	0-0,10	0,12 (0,01-0,7)	0,07 (0-9,7)	0,231
	CK (U/L)	32-294	71 (40-605)	62,5 (0-2810)	0,827
	CK-MB (ng/mL)	0-5	1,5 (0,2-4,1)	1,5 (0-20,8)	0,597
	NT-pro BNP (pg/mL)	0-125	1730 (76-35000)	1469 (9-17887)	0,499
DİĞER					
	D-Dimer (ng/mL)	0-500	5500 (2141-10000)	4532 (486-10000)	0,215
	CRP (mg/L)	0-4,99	50 (3-218)	38 (3,4-200)	0,281
	Sedimentasyon (mm/saat)	0-20	24 (1-120)	26,5 (2-98)	0,980

Veriler, ortanca (minimum-maksimum) olarak bildirildi.

§ Masif ile submasif ve masif ile nonmasif arasında anlamlı fark saptandı.

Submasif ve nonmasif PTE hastaları karşılaştırıldığında LDH ($p<0,001$), üre ($p=0,014$), ürik asit ($p<0,001$), troponin I ($p<0,001$), CK-MB ($p=0,003$), NT-proBNP ($p<0,001$) ve D-Dimer ($p<0,001$) submasif grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunurken; sedimentasyon ($p=0,004$) nonmasif grupta anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Submasif ve nonmasif PTE hastalarının kan değerlerinin karşılaştırması

Kan değerleri		Normal değerler	Submasif (n=50)	Nonmasif (n=35)	p
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ	AST (U/L)	5-34	24 (2-112)	24 (11-85)	0,410
	ALT (U/ml)	5-49	21,5 (1-202)	21 (7-205)	0,696
	LDH (U/L)	0-190	270 (108-1123)	229 (106-521)	<0,001*
	ALP (U/L)	25-129	91 (27-416)	82 (42-267)	0,500
	GGT (U/L)	2-73	40,5 (5-654)	28 (6-201)	0,249
	D.BİL (mg/dL)	0-0,2	0,2 (0,06-1,5)	0,2 (0-0,8)	0,898
	T.BİL (mg/dL)	0,3-1,2	0,6 (0-2,8)	0,6 (0,1-1,9)	0,427
BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ ve ELEKTROLİTLER	Üre (mmol/L)	10-50	36 (0-125)	26 (4-79)	0,014*
	Kreatinin (mg/dL)	0,6-1,3	1,1 (0,8-2)	1 (0,5-3,8)	0,090
	Ürik asit (mg/dL)	3,7-9,2	5,6 (2,6-77)	4,2 (2,2-7,9)	<0,001*
	Na (mmol/L)	136-145	139 (135-149)	138 (132-144)	0,900
	K (mmol/L)	3,5-5,1	4,3 (2,7-4,8)	4,1 (2,9-4,9)	0,08
	Cl (mmol/L)	98-107	104 (85-115)	105 (100-111)	0,82
KARDİYAK ENZİMLER	Troponin I (ng/mL)	0-0,10	0,07 (0-9,7)	0,01 (0-0,1)	<0,001*
	CK (U/L)	32-294	62,5 (0-2810)	83 (14,5-1504)	0,827
	CK-MB (ng/mL)	0-5	1,5 (0-20,8)	1 (0-4,2)	0,003#
	NT-pro BNP (pg/mL)	0-125	1469 (9-17887)	93 (7-4500)	<0,001* ^{xy}
DİĞER	D-Dimer (ng/mL)	0-500	4532 (486-10000)	227 (68-10000)	<0,001*
	CRP (mg/L)	0-4,99	38 (3,4-200)	72 (2,5-209)	0,281
	Sedimentasyon (mm/saat)	0-20	26,5 (2-98)	49 (10-140)	0,004*

Veriler, ortanca (minimum-maksimum) olarak bildirildi.

*Non masif ile submasif ve nonmasif ile masif PTE grubu arasında fark saptandı.

Submasif ile nonmasif arasında fark saptandı.

Masif ve nonmasif PTE hastaları karşılaştırıldığında LDH ($p<0,001$), üre ($p=0,001$), kreatinin ($p=0,001$), ürik asit ($p=0,011$), troponin ($p<0,001$), NT-proBNP ($p<0,001$) ve D-Dimer ($p<0,001$) masif grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunurken; sedimentasyon ($p=0,012$) nonmasif grupta masif gruba göre anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Masif ve nonmasif PTE hastalarının kan değerlerinin karşılaştırması

Kan değerleri		Normal değerler	Masif (n=13)	Nonmasif (n=35)	P
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ	AST (U/L)	5-34	29 (17-83)	24 (11-85)	0,410
	ALT (U/ml)	5-49	24 (11-74)	21 (7-205)	0,696
	LDH (U/L)	0-190	351 (200-501)	229 (106-521)	<0,001*
	ALP (U/L)	25-129	92 (61-202)	82 (42-267)	0,500
	GGT (U/L)	2-73	40 (14-189)	28 (6-201)	0,249
	D.BİL (mg/dL)	0-0,2	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0-0,8)	0,898
	T.BİL (mg/dL)	0,3-1,2	0,5 (0,3-0,9)	0,6 (0,1-1,9)	0,427
BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ ve ELEKTROLİTLER	Üre (mmol/L)	10-50	64 (15-124)	26 (4-79)	0,001*
	Kreatinin (mg/dL)	0,6-1,3	1,3 (0,9-1,7)	1 (0,5-3,8)	0,001§
	Ürik asit (mg/dL)	3,7-9,2	5,7 (2,3-208)	4,2 (2,2-7,9)	0,011*
	Na (mmol/L)	136-145	139 (131-149)	138 (132-144)	0,900
	K (mmol/L)	3,5-5,1	4,6 (3,2-5,7)	4,1 (2,9-4,9)	0,08
	Cl (mmol/L)	98-107	105 (97-115)	105 (100-111)	0,82
KARDİYAK ENZİMLER	Troponin I (ng/mL)	0-0,10	0,12 (0,01-0,7)	0,01 (0-0,1)	<0,001*
	CK (U/L)	32-294	71 (40-605)	83 (14,5-1504)	0,827
	CK-MB (ng/mL)	0-5	1,5 (0,2-4,1)	1 (0-4,2)	0,116
	NT-pro BNP (pg/mL)	0-125	1730 (76-35000)	93 (7-4500)	<0,001*
DİĞER	D-Dimer	0-500	5500 (2141-10000)	227 (68-10000)	<0,001*
	CRP (mg/L)	0-4,99	50 (3-218)	72 (2,5-209)	0,281
	Sedimentasyon (mm/saat)	0-20	24 (1-120)	49 (10-140)	0,012*

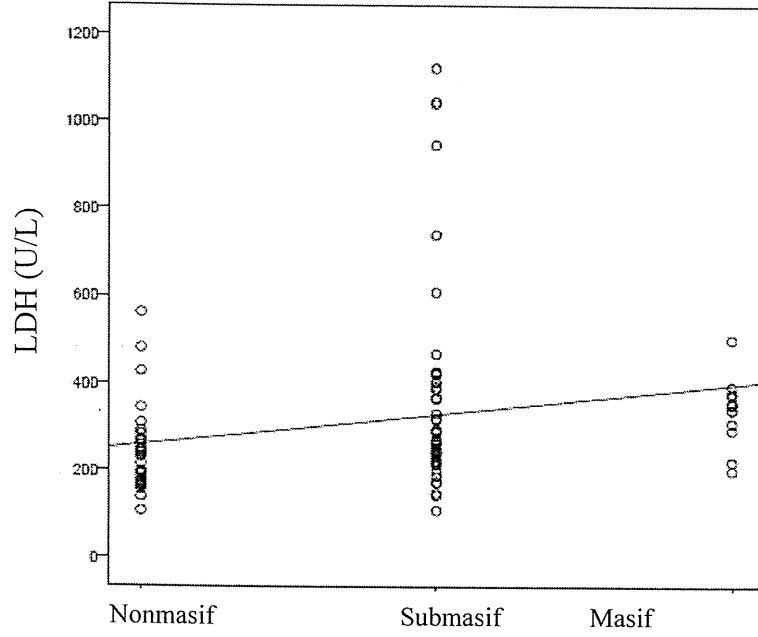
Veriler, ortanca (minimum-maksimum) olarak bildirildi.

*Non masif ile submasif ve nonmasif ile masif PTE grubu arasında fark saptandı.

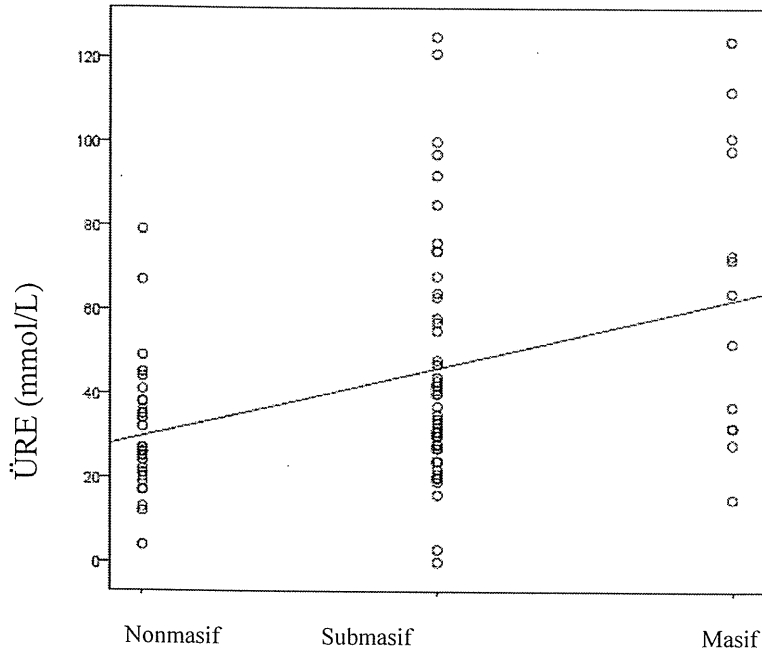
§ Masif ile submasif ve masif ile nonmasif arasında anlamlı fark saptandı.

Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanan LDH, üre, kreatinin, ürik asit, troponin I, NT-pro-BNP, CK-MB, D-Dimer ve sedimentasyon düzeyleri için korelasyon testi yapıldı. Bu parametrelerden sedimentasyon hariç tümünde emboli tipi ile pozitif korelasyon; sedimentasyon düzeyleri açısından ise negatif korelasyon tespit edildi. Korelasyon katsayıları ölçülen biyokimyasal belirteçler için şöyleydi: LDH (0,41, p=0,001); üre (0,35, p=0,001); kreatinin (0,31, p=0,002); ürik asit (0,35, p=0,001); troponin I (0,51, p=0,001); NT-proBNP (0,43, p=0,001); CK-MB (0,25, p=0,12); D-

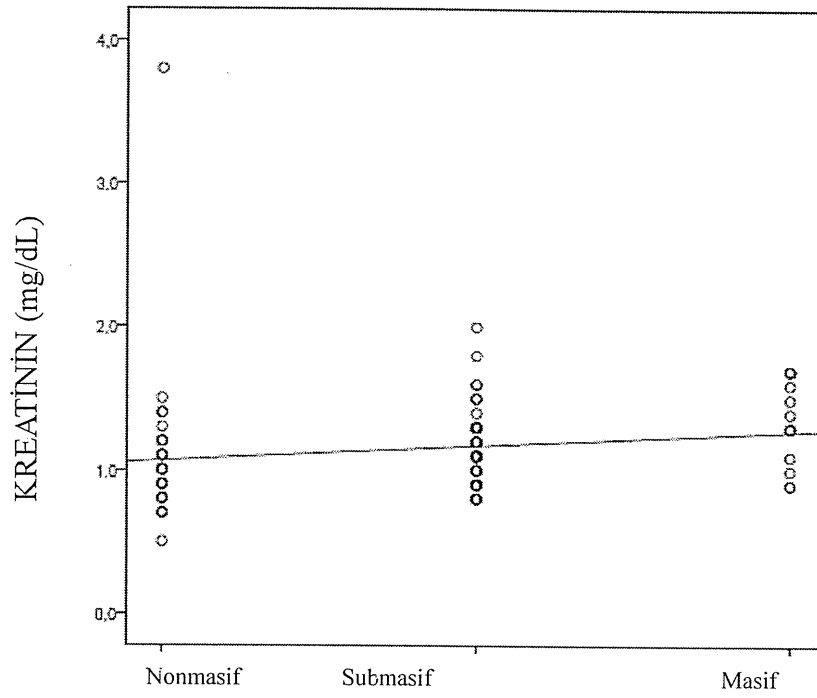
Dimer (0,46, p=0,001) ve sedimentasyon (-0,33, p=0,001). Buna göre emboli tipi ile en fazla pozitif korelasyon troponin I, D-Dimer ve NT-proBNP düzeyleri arasında bulundu(Şekil 4.10-4.18).



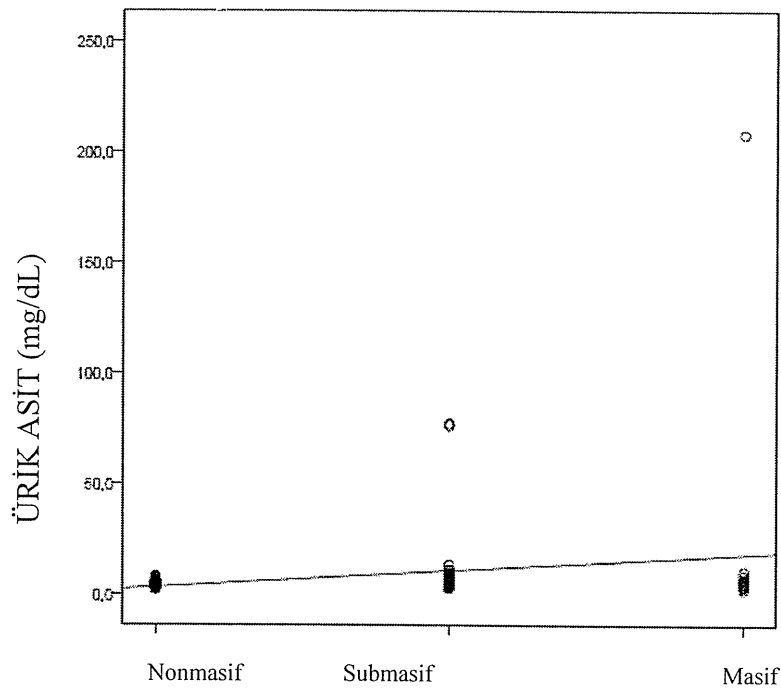
Şekil 4.10. PTE hastalarında LDH düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon

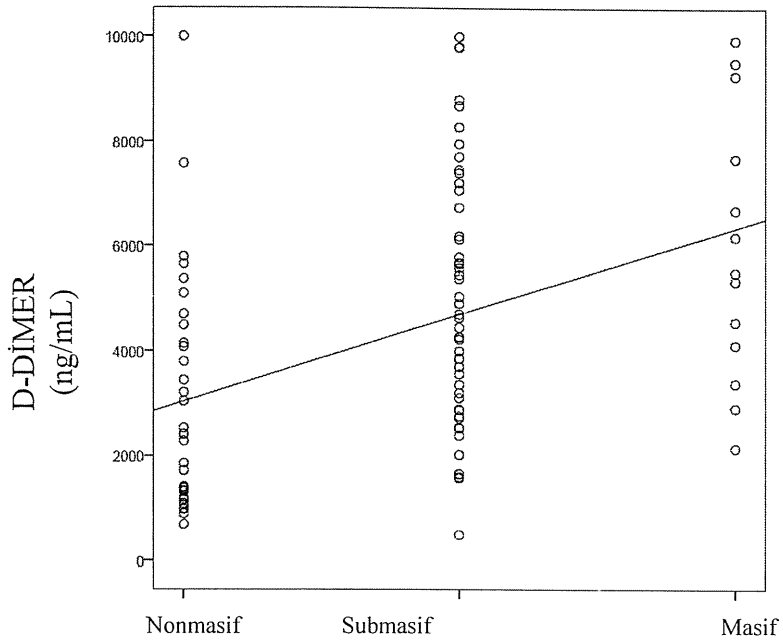


Şekil 4.11. PTE hastalarında üre düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon

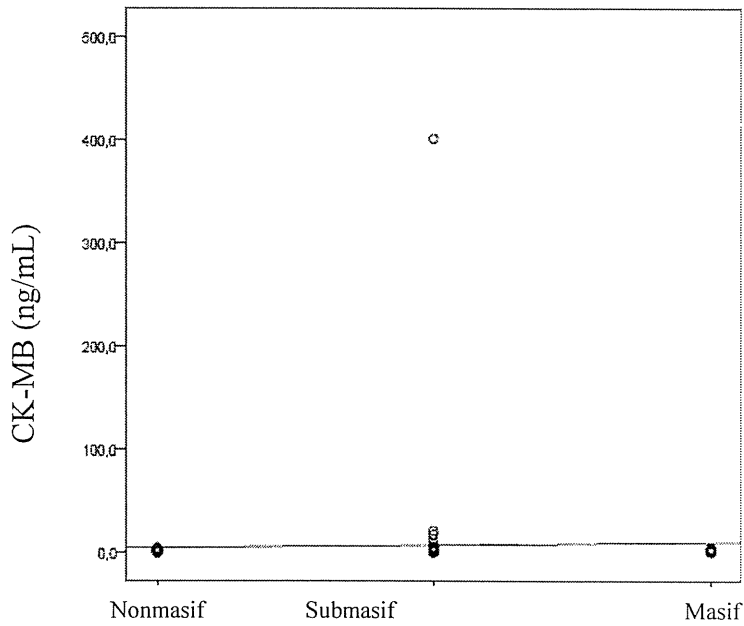


Şekil 4.12. PTE hastalarında kreatinin düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon

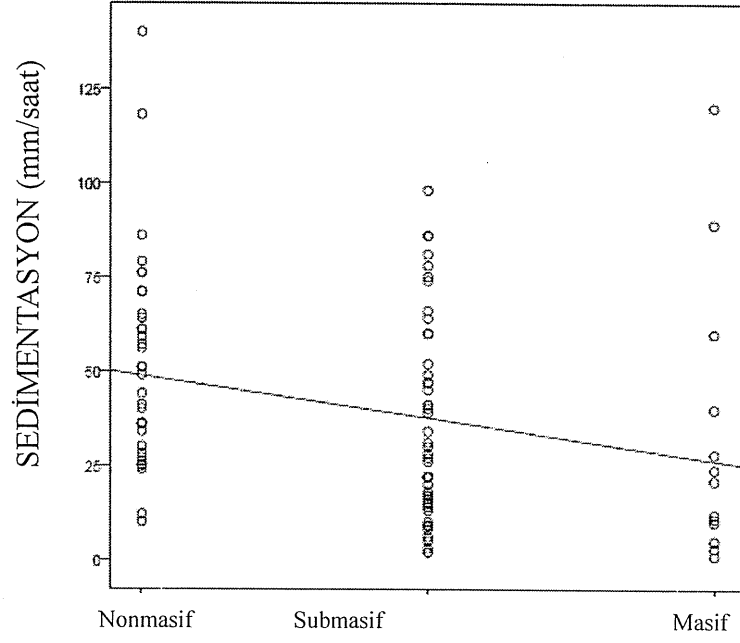




Şekil 4.16. PTE hastalarında D-Dimer düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon



Şekil 4.17. PTE hastalarında CK-MB düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon



Şekil 4.18. PTE hastalarında sedimentasyon düzeyleri ile emboli tipi arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

PTE, tedavi edilmemiş olgularda mortalite oranı %25-30 iken, tedavi edildiği zaman mortalitesi %2-8'e düşen önemli bir hastalıktır. 1997 yılında Mandelli ve arkadaşlarının yaptığı postmortem çalışmada yaklaşık %75 PTE vakasının atlandığını göstermiştir (9). Bu veri, acil servise başvuran hastalarda tanı için PTE'nin öntanımlar arasında bulunması gerektiğini göstermektedir. PTE şüphesi olan hastalarda hastayı yatak başında klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflamak özellikle trombolitik verilmesi gereken hastaların saptanması için gereken tetkikleri erkenden istemek, erken tanı ve hızla tedavi açısından hayati önem taşımaktadır. Hipotansiyon, daha önce hipotansif olmayan tüm PTE şüpheli hastalarda antikoagülan tedavinin bir an önce başlanıp hastanın EKO'ya yönlendirilmesini ve tanısı kesinleşen hastalarda, vakit kaybetmeden trombolitik verilmesini sağlayan önemli bir bulgudur. Ancak hipotansiyon henüz gelişmemiş olgularda da saatler içinde hipotansiyon veya şok tablosunun gelişip hastanın kaybedildiği durumlar olabilmektedir. Asıl önemli olan da hemodinamik bozukluk gelişmeden bu hastaların saptanıp tedavi basamağına geçilmesidir. Günümüzde her hastanede acil şartlarında EKO ve BT imkanı bulunmamakta; BT olsa bile detektör sayısı 4 ve üzerinde olan multi-detektör BT'lere ulaşmak her zaman mümkün olmamaktadır. PTE hastaları için sürenin yaşamsal önemi vardır. Bu nedenle her hastanede acil şartlarında yapılabilen basit kan testleri kullanılarak yüksek riskli hastaların ayırddedilip hızla tedaviye başlanması önemli bir noktadır.

Bu çalışmada karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, LDH, total ve direkt bilirubinler, GGT), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin, ürik asit), elektrolitler (Na, K, Cl), kardiyak belirteçler (troponin I, CK, CK-MB, NT-pro BNP), akut faz reaktanlarından CRP, sedimentasyon ve bir akut faz reaktanı olan fibrinojenin yıkım ürünü olan D-dimer testleri retrospektif olarak incelendi.

Masif, submasif ve nonmasif olgu grupları incelendiğinde karaciğer fonksiyon testlerinden sadece LDH anlamlı bir belirteç olarak saptandı; masif ve submasif hastalarda nonmasif hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Literatürle uyumlu olan bu bulgunun, diğer çalışmalarda da masif hasta grubunda nonmasif gruba göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (11). Hastalar incelendiğinde, üç nonmasif PTE

hastasının, masif PTE hastalarının ortanca LDH değeri olan 351 U/L'den daha yüksek LDH değerine sahip olduğu görülmektedir. Bu durumun, LDH'ın birçok izoenzimi olması nedeniyle farklı komorbiditelerle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Aslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AST ve ALT masif grupta anlamlı yüksek bulunurken, bizim çalışmamızda AST ve ALT açısından gruplararası fark saptanmadı. Karaciğer dışı transaminaz yüksekliği yapan nedenler arasında olan hemoliz, adele hastalıkları, çeşitli organ nekrozları ve iskemilerin buna neden olabileceği gibi egzersiz yapılması, vücut kitle indeksinin yüksekliği ve testin öğleden sonra yapılmasının bile sonucu etkilemesi nedeniyle AST ve ALT'nin güvenilir belirteçler olmadığı sonucuna varıldı. ALP, GGT ve bilirubinler açısından masif, submasif ve nonmasif hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar literatürle uyumlu bulundu.

Böbrek fonksiyon testleri olan üre, kreatinin ve ürik asitin yaptığımız çalışmada PTE hasta gruplarının ayırımında önemli bir yeri olduğu görüldü. Üre ve ürik asitin nonmasif hastalarda diğer gruplara göre anlamlı düşük olduğu; kreatininin ise masif PTE hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. Nonmasif PTE hasta grubunda bir hastamızda kreatinin düzeyi 3,8 mg/dL olarak bulundu. Bu hastanın başvurudan bir hafta önce akut böbrek yetmezliği tablosuna girdiği ve PTE nedeniyle hastaneye yatışından sonra kreatinin düzeylerinin hızla düzeldiği görüldü. PTE hastalarında kardiyak çıkışta (output) azalma, hipoksemi ve artmış santral venöz basınç renal disfonksiyona sebep olmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının önemi, Kostrubiec ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı ve GFR ile PTE hastalarının 30 günlük mortalite ilişkisinin araştırıldığı makalede de ortaya konmuş; $GFR < 35 \text{ ml/dk}$ olan hastalarda mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (12). Aslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kreatinin düzeyi açısından masif ve non masif grup hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (12). Voelkel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pulmoner hipertansiyon yüksekliği ile ürik asit yüksekliğinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (79). Nagaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise primer pulmoner hipertansiyonu olan hastalardan ürik asit düzeyi de yüksek olanlarda mortalitenin de yüksek olduğu görülmüştür (80).

Kan elektrolitleri olan Na, K ve Cl düzeyleri çalışmamızda gruplar arasında farklı bulunmadı. Scherz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiponatreminin pulmoner emboli

hastalarında kötü prognoz belirteci olduğu ve Na düzeyi <130 mmol/L, 130-135 mmol/L ve >135mmol/L olan PTE hasta gruplarında mortalitenin, Na düzeyi azaldıkça, yükseldiği bulunmuştur (81).

Kardiyak belirteçlerden troponin, CK, CK-MB ve NT-pro BNP düzeyleri, PTE hastalarında üzerinde en çok çalışma yapılmış olan kan değerleridir. Henzler T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, troponin I ve NT-proBNP'nin, sağ ventrikül boyutları ile korele olduğu ve EKO bulguları ile bu kardiyak belirteçlerden birinin kombine edilmesi ile şüpheli PTE hastalarının tanısının %93-95 duyarlılıkla konabileceği gösterilmiştir (82). Pruszczyk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PTE ilişkili mortalitenin troponin yüksekliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Golpe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hemodinamik olarak stabil PTE hastalarından başvuru troponin I düzeyi yüksek olanların pulmoner arter çapı ve pulmoner arter basıncının daha yüksek olduğu ve bu hastaların çok daha yakın monitorize edilmesi gerektiği gösterilmişti (83). Yaptığımız çalışmada, literatürle uyumlu olarak, troponin ve NT-pro BNP, sağ ventrikül yüklenmesi olan masif ve submasif hastalarda nonmasif hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

CKMB, miyokard iskemisinin gösterilmesinde önemli yeri olan diğer bir belirteçtir. CKMB seviyeleri miyokard hasarı gerçekleştiikten yaklaşık 4-6 saat sonra referans aralık üst sınırını aşar. Pik seviyelere yaklaşık 24 saat sonra ulaşır ve 48-72 saat sonra normale döner. CKMB'nin yarılanma ömrü 10-12 saattir. Acile başvuran ve 2 haftalık takip sonucunda miyokardial iskemi açısından yüksek riskli hastaların ilk başvurularında kan CKMB düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (84, 85). Çalışmamızda CKMB submasif hastalarda, nonmasif hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Masif ve nonmasif olgular arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu durumun masif PTE olgularının, klinik bulgularının ağır olması nedeniyle henüz CKMB yükselmeden acile erken başvuruları nedeniyle olduğu düşünüldü.

CK düzeyleri açısından gruplararası fark saptanmadı. Literatürde de CK'nın PTE olgularında önemini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Daha çok CK izoenzim MB olarak çalışmalar yapılmıştır (84,85).

Sonuçta sağ ventrikül yüklenmesi ve oluşan mikroyinfarkt alanlarına bağlı olarak yükselen NT-pro BNP, CKMBve troponin I literatürde olduğu gibi bizim çalışmamızda da sağ kalp yüklenmesi olan olguların ayırdedilmesinde anlamlı bulundu.

Akut faz reaktanları olan CRP ve sedimentasyon ile fibrinojen yıkım ürünü olan D-dimer, PTE hastalarının ayırılmasında önemli olan kan değerleridir. Özellikle bunların birbirleriyle ve kardiyak enzimlerle kombine edilmesi ile PTE olmayan hastaların ekartasyonu daha önce çalışılmıştır. Steeghs ve arkadaşları CRP ve D-dimer'i karşılaştırmış ve CRP<5mg/L olan olgularda %96,7 duyarlılık, %43 özgüllük ile; D-Dimer<500mcg/L olan olgularda %96,7 duyarlılık; %67,9 özgüllük ile PTE tanısının ekarte edildiğini göstermiştir (86). Abul ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CRP'nin sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu ancak NT-proBNP'den üstün olmadığını göstermiştir (87). Çalışmamızda CRP, PTE hastalarının çoğunda normal referans laboratuvar değerlerinden yüksek saptandı; ancak masif, submasif ve nonmasif olgular arasında farklı bulunmadı. Hepatositlerde depolanmış olmadığından ilk uyarandan 6-10 saat sonra yeni sentezlenen CRP, 48 saatte maksimal seviyeye ulaşır. Kısa sürede normal değerlerine döner. Çalışmamızda hastalarımız çoğunlukla acilden tanı konulup servise alındıklarından ve CRP'nin acilde rutin istenmemesi nedeni ile olgularımızın ilk başvuru CRP düzeylerine ulaşamadık. Elde ettiğimiz sonucun buna bağlı olduğunu düşündük.

Sedimentasyon, PTE hastalarında incelenen diğer bir akut faz reaktanıdır. Marchena ve arkadaşları, sedimentasyon, CRP, IL6 ve 8 yüksekliğinin 1 yıllık takipte venöz tromboembolik hastalığı olan olgularda mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak sedimentasyonun geç yükselen bir akut faz reaktanı olması nedeniyle akut olayların ilk 24 saatinden sonra güvenilir olduğu bilinmektedir (88). Çalışmamızda sedimentasyon, nonmasif grupta masif ve submasif gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Sedimentasyonun nonmasif grupta diğer gruplara göre anlamlı yüksek oluşunun nedeninin, sedimentasyonun diğer akut faz reaktanlarına göre daha geç yükselmesi nedeniyle acile kliniği daha hafif olduğu için diğer emboli hastalarına göre daha geç başvuran nonmasif PTE hastalarında bu yüksekliğin olayın başlangıcından itibaren geçen sürenin daha uzun olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada D-dimer masif ve submasif grupta, nonmasif gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. D-dimerin masif ve submasif grupta yüksek olmasının fibrinojen yıkım ürünü olması nedeniyle trombus yükünün fazlalığı ile ilgili olabileceği düşünüldü. Toraks BT bulguları açısından anlamlı fark saptanmamış olan masif ve submasif olgular arasında D-Dimer düzeyi açısından da anlamlı fark saptanmadı. D-

dimerin, PTE büyüklüğü arttıkça yükselen bir parametre olduğu daha önce yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Karalezli ve arkadaşları, D-Dimer'in pnömoni ve PTE hastalarında önemli bir eşik değeri oluşturduğunu ve 4500 ng/mL'in üzerinde ki düzeylerde mutlaka PTE aranması gerektiğini ve PTE hastaları arasında trombus yükü arttıkça D-Dimer'in, orantılı olarak arttığını göstermiştir (89). Steeghs ve arkadaşları ise, D-Dimer'in 500ng/mL'in üzerinde olan değerlerde PTE hastaları için %96,7 duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir (86).

Masif PTE hastaları gibi submasif PTE hastalarına da kontrendikasyon yoksa trombolitik verilmesi görüşünün ağır bastığı günümüzde özellikle masif ve submasif PTE hastalarının, nonmasif hastalardan ayırt edilmesini sağlayan belirteçlerin önemi giderek artmaktadır. Çalışmamızda bu ayırımı önemli olabilecek birçok belirteç saptadık. LDH, üre, ürik asit, troponin I, NT-pro BNP, D-dimer, masif ve submasif PTE hastalarında nonmasif PTE hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Tüm bu parametrelerin başta troponin I, D-Dimer ve NT-proBNP olmak üzere, emboli tipi ile pozitif korele olduğu görüldü. Sedimentasyon ise nonmasif PTE olgularında, masif ve submasif olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Sedimentasyonun, emboli tipi ile negatif korele olduğu görüldü. Buna göre acile ilk başvuruda henüz hipotansiyon gelişmemiş hastalarda bu parametrelere dikkat ederek nonmasif PTE hastalarının ayırılması ve masif veya submasif olabilecek hastalarda hızla trombolitik tedavi basamağına geçilmesi için verilecek karara katkı sağlayacağı düşünüldü.

6. SONUÇLAR

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran 13 masif, 50 submasif ve 35 nonmasif olmak üzere toplam 98 akut PTE hastası incelendiğinde,

1. Yaş artışı ile masif PTE görülme sıklığı artmaktadır.
2. Tüm emboli tiplerinde kadın/erkek oranı benzerdir.
3. En sık semptom masif PTE grubunda senkop, retrosternal baskı ve öksürük; submasif PTE grubunda nefes darlığı; nonmasif PTE grubunda ise balgam, hemoptizi, yan ağrısı, bacakta şişme ve ağrıdır.
4. Hastaneye başvuruda tespit edilen en sık fizik muayene bulguları masif PTE grubunda taşikardi, takipne, ronkus ve solunum seslerinde azalma iken; submasif PTE grubunda ral; nonmasif PTE grubunda ise ateştir.
5. Masif PTE hastalarında başvuru anında kan basıncı değerleri diğer gruplara göre belirgin düşüktür.
6. Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde masif ve submasif PTE hastalarında en sık ek hastalık hipertansiyon iken, nonmasif PTE hastalarında ise DM'dir.
7. TBT bulguları incelendiğinde, masif PTE hastalarında ana pulmoner arterde emboli, atelettazi ve plevral efüzyon; submasif PTE hastalarında ana pulmoner arterde emboli, nonmasif PTE hastalarında ise atelettazi, segmenter-subsegmenter emboli daha sıktır.
8. Masif ve submasif PTE hastalarında, nonmasif PTE hastalarına göre PAB daha yüksek ve sağ kalp yüklenme bulguları daha sıktır.
9. EKG bulguları incelendiğinde masif PTE hastalarında en sık taşikardi, submasif ve nonmasif PTE hastalarında ise normal EKG bulguları saptandı.
10. Kreatinin düzeyleri masif PTE hastalarında, submasif PTE hastalarına göre yüksek bulundu.
11. LDH, üre, ürik asit, troponin I, NT-proBNP ve D-Dimer masif ve submasif PTE hastalarında nonmasif PTE hastalarına göre daha yüksek saptandı. Bu belirteçlerin, özellikle TBT veya EKO olmayan acil servis şartlarında trombolitik verilmesi gereken masif ve submasif hastalarının ayırımında katkı sağlayacağı düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, Türk Toraks Dergisi, Cilt 10, Ek 11, Eylül 2009.
2. Tapson V. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008, 358, 10.
3. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008, 359, 2804.
4. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism Revisited. *Heart* 2008, 94, 795-803.
5. Douketis JD, Kearon C, Bates S. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-462.
6. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007;131:517-523.
7. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-484.
8. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France. *Thromb Haemost* 2000;83: 657-660.
9. Mandelli V, Schmid C, Zongo C, Morpurgo M. False negatives and false positives in acute pulmonary embolism: A clinical postmortem comparison. *Cardiologia* 1997; 42:205-210.
10. Harold IP, Mark AK, Alfred PF. Pulmonary thromboembolic disease. In: Harold IP, Mark AK, Alfred PF. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. Ed: AP Fishman. Mc Graw Hill Newyork 1998; 1297-1329.
11. Aslan S, Meral M, Akgun M. Liver dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Hepatology Research* 2007; 37: 205-213.
12. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010; 8: 654-658.
13. Pruszczyk P, Bochowicz A, Kostrubiec M et al. Myoglobin stratifies short-term risk in acute major pulmonary embolism. *Clin Chim Acta*, 2003; 338: 53-56.
14. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003; 107: 2545-2547.
15. Yetkin O, Aksoy Y, Turhan H. Value of plasma BNP levels as a prognostic marker in lung and heart disorders. *Tuberk Toraks* 2007; 55: 225-230.
16. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-619.

17. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158: 585-593.
18. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-1189.
19. Geerts WH, Jay RM, Code K. A comparison of low dose heparine with low molecular weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335: 701-707.
20. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2009, 4, 151 (3), 180-190.
21. Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U. Cancer and venous thromboembolism. *Semin. Thromb. Haemost.* 2006; 32: 694-699.
22. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb. Haemost.* 2002; 87: 575-579.
23. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer; risk and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 17-21.
24. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med.* 2005; 33 (10 Suppl): 294-300.
25. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 27: 769-774.
26. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 13: 339.
27. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS. et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004 Oct 6;292 (13):1573-1580.
28. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118:978-980.
29. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood.* 2009 Apr 23;113 (17):3911-3917.
30. Ondi-Ros, Peres-Pemaa, Monasterio J. Clinical and therapeutic aspects associated to phospholipid binding antibodies. *Haemostasis* 1994;24: 165-174.

31. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002; 346 (10): 752-763.
32. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21: 1301-1336.
33. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood.* 1996 May 1;87 (9):3531-3544.
34. Erkeköl FO, Ulu A, Numanoglu N, Akar N. High plasma levels of factor VIII: an important risk factor for isolated pulmonary embolism. *Respirology.* 2006 Jan; 11 (1):70-74.
35. Oguzulgen IK, Yilmaz E, Demirtas S, Erkeköl FO, Ekim N, Demir N, Numanoglu N, Özel D, Ulu A, Akar N. The role of plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism, factor-V-Leiden, and prothrombin-20210 mutations in pulmonary thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Feb; 15 (1):73-77.
36. Karalezli A, Parlak ES, Kanbay A, Sentürk A, Hasanoglu HC. Homocysteine and Serum-Lipid Levels in Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011 Feb 8 (Epub ahead of print)
37. Köktürk N, Kanbay A, Aydogdu M, Ozyilmaz E, Bukan N, Ekim N. Hyperhomocysteinemia prevalence among patients with venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011 Oct;17 (5):487-493.
38. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
39. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-2729.
40. James E. Dalen. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? Natural History, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440–1456.
41. Fedullo PF. Pulmonary thromboembolism. *Textbook of respiratory medicine, vol 2* 3. Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 1503-1533.
42. Markel A, Meissner M, Manzo RA, et al. Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombosis extension. *Int Angiol* 2003; 22: 376-382.
43. Nijkeuter M, Honevs M, Davidson B, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism; a systematic review. *Chest* 2006; 129:192-197.
44. Gökhan Aykun. Submasif pulmoner emboli hastalarında trombolitik tedavinin erken ve geç toraks bilgisayarlı tomografi bulguları. Tıpta uzmanlık tezi. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Ankara 2011 (yayınlanmamış)

45. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates deep vein thrombosis and pulmonary embolism, the Worcester DVT Study. *Arch. Intern. Med.* 1991;151; 933-938.
46. Stein PD, Hull RD. Multidetector computed tomography for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2007 Sep; 13 (5):384-388.
47. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P. 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: 2276–2315.
48. Manganelli D, Palla A. The clinical features of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107 (Suppl): 25-32.
49. Piazza G, Goldhaber S. Management of Submassive Pulmonary embolism. *Circulation.* 2010;122:1124-1129.
50. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guideliness (8th edition). Antithrombotic therapy for venousthromboembolic disease. *Chest* 2008; 133: 454-545.
51. Holger JS, Deborah C, Gordon G. Methodology for Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Guideline Development: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest* June 2008 133:6.
52. Erkan ML. Pulmoner Tromboembolizm: *Tan. T Klin Göğüs Hast* 2003; 1: 115-124.
53. Stein PD, Terrin ML, Hales CA. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:598-603.
54. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2005 May;25 (5):843-8.
55. Mookadam F, Jiamsripong P, Goel R, Warsame, T.A. Emani, U.R., Khandheria, B.K. Critical appraisal on the utility of echocardiography in the management of acute pulmonary embolism. *Cardiol Rev.* 2010; 18 (1): 29-37.
56. Perrier A, Desmarais C, Goehring C. D-Dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 492-496.
57. Stein P, Sostman HD, Bounameaux H, Buller HR, Chenevert TL, Dalen JE. Challanges in the Diagnosis Acute Pulmonary Embolism. *Am J Med.* 2008; 121: 565-571.

58. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004 20, 140 (8), 589-602.
59. Rosman AS, Lieber CS. Biochemical markers of alcohol consumption. *Alcohol Health Res World* 1990; 14: 208-218.
60. Gowda S, Desai PB, Hull VV, Math AA, Vernekar SN, Kulkarni SS. A review on laboratory liver function tests. *Pan Afr Med J.* 2009 Nov 22;3:17
61. Yaylı G. İnfeksiyon hastalıklarında C-reaktif protein sedimentasyon ve lökositler. *Ankem derg* 2005; 19 (ek 2):80-84.
62. Carrier M, Pellerin M, Perrault LP. Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; 96:435-440.
63. Green GB, Li DJ, Bessman ES, Cox JL, Kelen GD, Chan DW. The prognostic significance of troponin I and troponin T. *Acad Emerg Med.* 1998 Aug;5 (8):758-767.
64. Becattini C, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: risk stratification in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2007 Jun; 2 (2):119-129.
65. Masotti L, Righini M, Vuilleumier N. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: Focus on clinical aspects, imaging, and biomarkers. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5 567–575.
66. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
67. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-751.
68. Kucher, N, Goldhaber SZ. Cardiac Biomarkers for Risk Stratification of Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Circulation.* 2003; 108: 2191-2194.
69. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schäfer K, Cuny M, Berner M, Hasenfuss G, Konstantinides S. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 11;55 (19):2150-2157.
70. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.

71. Van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager, K, Kamphuisen PW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295 (2): 172-179.
72. Cogo A, Lensing AWA, Kopman MMW. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316: 17-20.
73. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. American Thoracic Society Consensus statement and Clinical Practice Guidelines. *Am J Crit Care Med* 1999; 160: 1043-1066.
74. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003; 24: 13-28.
75. Van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4): CD001100.
76. Weitz J, Hirsh J. New anticoagulant drugs. *Chest* 2001; 119: 95-107.
77. Verstraete M, Miller GAH, Bounemeaux H. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 77: 353-360.
78. Engelhardt TC, Taylor AJ, Simprini LA, Kucher N. Catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis for the treatment of acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011 Aug;128 (2):149-154.
79. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest.* 2000 Jan;117 (1):19-24.
80. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Yamagishi M, Kunieda T, Miyatake K. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug;160 (2):487-492.
81. Scherz N, Labarère J, Méan M, Ibrahim SA, Fine MJ, Aujesky D. Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Nov 1;182 (9):1178-1183.
82. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr, Haghi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Pulmonary embolism: ct signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2011 Sep 29. [Epub ahead of print]

83. Golpe R, Pérez-de-Llano LA, Castro-Añón O, Vázquez-Caruncho M, González-Juanatey C, Fariñas MC. Troponin-I in hemodynamically-stable pulmonary embolism: correlation with echocardiography and computed tomography angiography. *Rev Clin Esp.* 2011 Feb;211 (2):69-75.
84. Green GB, Beaudreau RW, Chan DW, DeLong D, Kelley CA, Kelen GD. Use of troponin T and creatine kinase-MB subunit levels for risk stratification of emergency department patients with possible myocardial ischemia *Ann Emerg Med.* 1998 Jan;31 (1):19-29.
85. Stein PD, Janjua M, Matta F, Jaweesh F, Alrifai A, Yaekoub AY, Chughtai HL, Cotant JF. Elevated Cardiac Biomarkers With Normal Right Ventricular Size Indicate an Unlikely Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism in Stable Patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011 Feb 8. [Epub ahead of print]
86. Steeghs N, Goekoop RJ, Niessen RW, Jonkers GJ, Dik H, Huisman MV. C-reactive protein and D-dimer with clinical probability score in the exclusion of pulmonary embolism. *Br J Haematol.* 2005 Aug;130 (4):614-619.
87. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med.* 2011 Jan;59 (1):8-14.
88. Marchena PJ, Nieto Rodríguez JA, Serrano Martínez S, Beñinchón Moya O, Cortés Carmona A, Díaz de Tuesta A, Bruscas Alijarde MJ, Ruiz Ribó MD. Acute-phase reactants and markers of inflammation in venous thromboembolic disease: correlation with clinical and evolution parameter. *An Med Interna.* 2006 Mar;23 (3):105-110.
89. Karalezli A, Hasanoğlu HC, Kaya S, Babaoğlu E, Açıkgöz Z.C, Kanbay A, Öztuna D. Cut-off value of D-dimer in pulmonary thromboembolism and pneumonia. *Turk. J. Med. Sci.* 2009; 39 (5):687-692.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Van'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Van'da tamamladım. 1996 yılında girdiğim Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2002 yılında mezun oldum. 2002-2005 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında asistan olarak çalıştım. 2006 yılından beri Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde asistan olarak görev yapmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim. İyi derecede İngilizce biliyorum.