

TC
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI

**AKUT PULMONER EMBOLİ'DE PENTRAKSİN-3 HEAT SHOCK PROTEİN-70
MİDREGIONAL PROADRENOMEDULLİN'İN
TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİ**

DR. KENAN YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

TC
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI

**AKUT PULMONER EMBOLİ'DE PENTRAKSİN-3 HEAT SHOCK PROTEİN-70
MİDREGIONAL PROADRENOMEDULLİN'İN
TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİ**

DR. KENAN YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. MEHMET GÜL

KONYA, 2013

TEŞEKKÜR

Acil tıbbi bakış açısı ve bitmez tükenmez enerjisi ile acil tıbbın gelişmesine önderlik eden, ismi acil tıpla özdeşleşmiş, Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Başar CANDER hocama,

Eğitimime sağladığı katkılarından dolayı, tez danışmanım olmasından onur duyduğum sayın Doç.Dr. Mehmet GÜL hocama,

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. A. Sadık GİRİŞGİN, Doç. Dr. Sedat KOÇAK, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ERGİN ve kısa bir süre çalışma şansı yakaladığım sayın Uzm Dr. M. Nuri BOZDEMİR'e,

Bu tezin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen, acil tıp kliniğimizin en yeni öğretim görevlisi Yrd. Doç. Dr. Zerrin Defne DÜNDAR hocama,

Sağladıkları katkılarından dolayı fakültemiz, Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Aysun Toker hocama ve Arş. Gör. Erkan Taşyürek'e,

Ana bilim dalında birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum, başta Arş. Gör. Tarık Acar ve Arş. Gör. Cesareddin Dikmetaş olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Acil tıp kliniğinin tüm hemşire ve personeline,

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, sevgili annem Yüksel YAVUZ, babam Cebbar YAVUZ'a ve tüm aileme,

Fedakarlıklarıyla hep yanımda olan sevgili eşim Sebile YAVUZ'a, biricik kızım ve oğluma,

Sonsuz teşekkürler ediyorum.

Ağustos 2013

Dr. Kenan YAVUZ

ÖZET

Akut Pulmoner Emboli’de, Pentraksin-3, Heat Shock Protein 70, Midregional Proadrenomedullin’in Tanısal ve Prognostik Değeri, Kenan YAVUZ, Uzmanlık Tezi, Konya, 2013

Amaç: Akut pulmoner emboli (PE), enflamasyon, hemostaz, vasküler yaralanma ve apoptozis gibi fizyopatolojik olaylarla ilişkilidir. Bu süreçler esnasında birçok proteinin dolaşımında anormal düzeyleri saptanmaktadır. Bu çalışmada, pentraksin 3 (PTX-3), midregional proadrenomedullin (MR-proADM) ve heat shock protein (HSP 70)’in PE tanı ve prognozundaki olası etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Eylül 2013-Mayıs 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Acil Servisi’ne başvuran, akut PE ön tanısıyla araştırılan hastalar prospektif olarak dahil edildi. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi’de PE tanısı doğrulanan hastalar PE grubu, PE tanısı dışlanan hastalar kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm hastalardan acil servise başvuru anında PTX-3, MR-proADM ve HSP 70 için uygun kan örnekleri alındı. Hastaların demografik özellikleri, komorbid durumları, laboratuvar ve klinik bulguları kayıt edildi. Hastalar mortalite açısından hastanede yatış süresince takip edildi.

Bulgular: Çalışmaya 51’i PE grubu, 31’i kontrol grubu olmak üzere toplam 82 hasta dahil edildi. PE grubunda PTX-3 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (4056,89’a 1870,12 pg/ml, $p=0,001$). MR-proADM düzeyleri PE grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (72,32’e 68,88ng/ml, $p>0,05$). HSP 70 düzeyleri, PE grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (11,94’e 13,33 ng/ml, $p>0,005$). PE grubunda PTX-3, MR-proADM ve HSP 70 için hastane içi mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (her bir değişken için, $p>0,005$).

Sonuç: PTX-3’ün, akut PE hastalarının tanısında ve risk belirlenmesinde önemli bir biyokimyasal belirteç olabileceğini ve bu görüşümüzün geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, pentraksin 3, heat shock protein 70, midregional adrenomedullin

SUMMARY

Diagnostic and Prognostic Value of Pentraxin-3, Heat Shock Protein 70, Midregional Proadrenomedullin at Acute Pulmonary Embolism, Kenan YAVUZ, Specialty Dissertation, Konya, 2013

Purpose: Acute PE is associated with physiopathological events like inflammation, haemostasis, vascular injury and apoptosis. In all these processes, high levels of many proteins are well determined in blood circulation. In this study, we aimed to investigate values of Pentraxin-3 (PTX-3), Heat Shock Protein 70 (HSP 70), Midregional Proadrenomedullin (MR-proADM) in diagnosis and prognosis of acute PE.

Material and method: In this prospective study, patients whom admission to Necmettin Erbakan University Meram Medicine between september 2012- may 2013 and had suspicion of acute PE were included. The groups were classified with PE (correcting by computed tomography pulmonary angiography) and Control group (without PE). Blood samples were taken at the first admission from patients to determined PTX-3, MR-proADM ve HSP 70 levels. Demographic characteristics, comorbid illnesses, laboratory and clinical features were recorded. Patients were followed up for mortality during hospitalization.

Results: The present study was performed on 82 patients. Groups were classified as; Patients with PE (n=51) and Control group (n=31,without PE). PTX-3 values were found to be 4056,89pg/ml and 1870,12pg/ml patients with PE group and control group, respectively (p=0,001). Although MR-proADM values of patients with PE were higher than the control group (72,32-68,88ng/ml, respectively), but there were no statistically significant difference (p>0,05). However HSP 70 levels were found to be 11,94ng/ml and 13,33ng/ml patients with PE group and control group, respectively but the difference was not significant (p>0,005). There were no statistically significant difference between the groups for PTX-3, MR-proADM ve HSP 70 in PE patients for hospitalization mortality (for every variable, p>0.005).

Conclusion: Our study proposed that PTX-3 is an important biochemical marker in diagnosis and risk stratification of PE patients and therefore further studies are needed.

Keywords: Pulmonary embolism, pentraxin 3, heat shock protein 70, midregional adrenomedullin

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TABLOLAR	vii
ŞEKİLLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Pulmoner emboli tanımı	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Risk faktörleri	2
2.1.3 Fizyopatoloji	6
2.1.4 Pulmoner embolide risk belirteçleri	8
2.1.5 Tanı	9
2.1.5.1 Klinik değerlendirme	9
2.1.5.2 Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri	11
2.1.6 Tedavi	17
2.1.6.1 Prognostik değerlendirme	17
2.1.6.2 Destek tedavi	18
2.1.6.3 Trombolitik tedavi	18
2.1.6.4 Cerrahi tedavi	19
2.1.6.5. Perkütan kateterle embolektomi ve fragmantasyon	19
2.1.6.6 Antikoagulasyon	20
2.1.6.7 Vena kava filtresi	21
2.2 PENTRAKSİN 3	21
2.3 ADRENOMEDULLİN	23
2.4 HEAT SHOCK PROTEİN 70	24
3. MATERYAL-METOD	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	45
7.KAYNAKLAR	46

TABLÖLAR

Tablo 2.1	Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler
Tablo 2.2	Akut pulmoner embolide risk derecelendirilmesi için temel belirteçler
Tablo 2.3	Akut pulmoner embolide erken mortalite için risk derecelendirilmesi
Tablo 2.4	Wells klinik olasılık skorlaması
Tablo 2.5	D-dimer ölçüm teknikleri
Tablo 2.6	Akut pulmoner embolide trombolitik ajanların farmakolojik özellikleri
Tablo 3.1	Çalışma dışı bırakılma kriterleri
Tablo 3.2	Elektrokardiyografi bulguları
Tablo 4.1	Çalışma gruplarının demografik özellikleri
Tablo 4.2	Çalışma gruplarının klinik özellikleri
Tablo 4.3	Çalışma gruplarının EKG bulguları
Tablo 4.4	Çalışma gruplarının ekokardiyografi bulguları
Tablo 4.5	Çalışma gruplarının PTX-3, MR-proADM ve HSP 70 düzeyleri
Tablo 4.6	Akut PE tanısında PTX-3'ün tanısal değeri
Tablo 4.7	Akut PE hastalarının BT'de emboli lokalizasyonuna göre PTX-3, HSP 70 ve MR-proADM düzeyleri
Tablo 4.8	Mortalite ile biyokimyasal belirteçlerin karşılaştırılması

ŞEKİLLER

- Şekil 2.1** Pulmoner embolide Humpton hörgücü görünümü
- Şekil 2.2** Akut sağ ventrikül yüklenmesini gösteren EKG örneği
- Şekil 2.3** Pulmoner embolili hastada sağ ventrikül genişlemesi ve interventriküler septum düzleşmesini gösteren ekokardiyografi görüntüsü
- Şekil 2.4** Çok kesitli pulmoner BT anjiyografi; sol ana pulmoner arter bifurkasyonunda emboli görünümü
- Şekil 2.5** Pentraksin ailesinin doğal bağışıklıkda sentez ve salınımı
- Şekil 3.1** Akut pulmoner embolide güncel tanı algoritması
- Şekil 4.1** Akut PE hastalarında PTX-3 için ROC eğrisi

KISALTMALAR ve SİMGELER

ADM	Adrenomedullin
AKS	Akut Koroner Sendrom
BACH	Biomarkers in Acute Heart Failure
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTPA	Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
CRP	C Reaktif Protein
DKB	Diastolik Kan Basıncı
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	Derin Ven Trombozu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
ELİSA	Enzim Bağlı İmmunosorban Test
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HSP 70	Heat Shock Protein 70
HT	Hipertansiyon
ICOPER	International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
IL	Interlökin
INR	Uluslararası Normalize Edilmiş Oran
KGBP	Kalsitonin Gen Bağlantılı Protein
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KUS	Kompresyon Ultrasonografi
KVA	K Vitamini Antagonisti

MAPPET 2	Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
MR	Manyetik Rezonans
MR-proADM	Midregional proadrenomedullin
OKS	Oral Kontraseptif
PAH	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PAWB	Pulmoner Arteriyel Wedge Basınç
PIOPED	Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
PE	Pulmoner Emboli
PTX-3	Pentraksin 3
PVD	Pulmoner Vasküler Direnç
SAP	Serum Amiloid Protein
SğV	Sağ Ventrikül
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SKK	Sağ Kalp Kateterizasyonu
SV	Sol Ventrikül
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
TF	Doku Faktörü
TY	Triküspit Yetmezliği
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VTE	Venöz Tromboemboli

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner Emboli (PE), tanısal yöntemlerdeki gelişmelere rağmen; halen tanı ve tedavideki gecikmelerden ötürü morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Patogenez, klinik yaklaşım ve tanı yönünden bazı temel sorular açıklığa kavuşmamıştır. Günümüzde birçok tanı yöntemi bulunmasına rağmen PE halen klinisyen için önemli bir tanı problemi teşkil etmektedir. Tanı konduktan sonraki süreçte farklı tedavi modaliteleri ve prognoz tayininde, mortaliteyi öngördürmede kullanılan testler oldukça yetersizdir.

Pentraksin 3 (PTX-3), esas olarak vasküler enflamasyondaki rolü ile birlikte prognoz tayininde ve kardiyovasküler ölümü öngörmeye bağımsız bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Enflamasyonun önemli rol oynadığı iskemik kalp hastalıklarında (anjina pectoris, myokard infarktüsü) ve küçük damar vaskülitlerinde, plazma PTX-3 düzeylerinin arttığı ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.

Adrenomedullin (ADM), vazodilatatör etkili güçlü bir peptiddir. Vasküler endotelial doku ve düz kas hücrelerinde sentezlenerek buradan salınır. Kardiyovasküler hasar ve sepsisin de dahil olduğu birçok hastalıkta kan seviyeleri ölçülebilmektedir. Güvenilir ölçümüne, kısa yarı ömrü, bağlayıcı protein varlığı ve fiziksel özellikleri engel olmuştur. Bu sorunları bulunmayan midregional proADM (MR-proADM) bir test olarak geliştirilmiştir. Literatüre baktığımızda MR-proADM'nin PE'de tanı ve prognostik rolünün araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır. Son zamanlarda yayınlanan BACH (Akut Kalp Yetmezliği Biyobelirteçleri) çalışmasında MR-proADM akut solunum güçlüğü ile acil servise başvuran hastalarda diğer biyokimyasal belirteçlere oranla 90 günlük prognoz belirlemede daha üstün bulunmuştur.

Heat Shock Proteinler bütün canlılarda ve hücrelerde bulunan, başta ısı şoku olmak üzere, hücre içi her türlü stres durumlarında düzeyi artan bir grup proteindir. Literatüre bakıldığında HSP 70'in dolaşımında yükseldiği ve myokard hasarını gösterebilecek bir marker olabileceği bildirilmiştir.

Bizim bu çalışmamızın temel amacı, akut PE hastalarında PTX 3, MR-proADM, HSP 70 değerlerini, demografik özellikleri benzer kontrol grubu ile karşılaştırarak, anlamlı değişiklik olup olmadığını tespit etmek ve bu belirteçlerin mortalite ile ilişkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT PULMONER EMBOLİ TANIMI

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arter ve/veya dallarının genellikle derin bacak venlerinden kaynaklanan trombüle tıkanmasının neden olduğu klinik tablodur (Sheares 2011). Yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşlü sağ ventrikül (SğV) yetersizliğine yol açabilir. Özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için PE tanısının konması güçtür. Buna karşılık, erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle, erken tanı konması çok önemlidir.

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

PE ve derin ven trombozu (DVT), venöz tromboemboli (VTE) ile ilgili iki klinik tablodur ve zemin hazırlayan etkenler ortaktır. Olguların çoğunda PE, DVT'nin bir sonucudur. Proksimal DVT'si olan hastaların yaklaşık %50'sinde, genellikle klinik belirti olmaksızın, akciğer sintigrafisi ile PE tespit edilmiştir (Moser, Fedullo et al. 1994). PE'li hastaların yaklaşık %70'inde, duyarlı tanı yöntemleri kullanılırsa, bacaklarda DVT tespit edilebilir (Dalen 2002; Kearon 2003). DVT ve PE aynı hastalığın farklı yansımaları olmasına rağmen PE ile başvuran hastalarda mortalite daha yüksektir (Dalen 2002; Murin, Romano et al. 2002).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, hastaneye yatan hastalar arasında, PE prevalansı 1979-1999 yılları arasında toplanan verilere göre %0,4'tür (Stein, Beemath et al. 2005). Avrupa'da ve ülkemizde buna karşılık gelen değerler bilinmemektedir. PE insidansı yaşla birlikte katlanarak artar ve yaş ortalaması 62'dir; hastaların yaklaşık %65'i 60 yaş ya da üzerindedir. VTE'nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğuna dair bulgular mevcuttur (Silverstein, Heit et al. 1998; Tsai, Cushman et al. 2002).

PE'nin klinik semptom ve bulguları nonspesifik olduğu için gerçek insidansının belirlenmesi güçtür. Tedavi edilmemiş olgularda PE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e düşer (Nijkeuter, Sohne et al. 2007).

2.1.2 RİSK FAKTÖRLERİ

PE olgularının %75'inden fazlası, bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişir (Sandler and Martin 1989; Elias, Colombier et al. 2004). Sık gözlenmeyen

diğer kaynaklar, özellikle kadınlarda pelvik venler, aksiller venler, subklavian venler, sağ kalp kapak ve boşluklarıdır (Ogren, Bergqvist et al. 2005).

PE, tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir. İdiyopatik ya da uyarılmamış PE tespit edilen hastaların oranı, Uluslararası Eşgüdümlü Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi'nde (İnternational Cooperative Pulmonary Embolism Registry: ICOPER) %20 olarak bildirilmiştir (Goldhaber, Visani et al. 1999). Günümüzde, VTE'nin hasta ve koşullarla ilgili risk faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (Heit, O'Fallon et al. 2002; Alikhan, Peters et al. 2004). Hastayla ilgili zemin hazırlayan etkenler (Tablo 2.1) genellikle kalıcı iken, koşullarla ilgili etkenler sıklıkla geçicidir.

Pulmoner tromboemboli için risk faktörleri

Cerrahi: Cerrahi girişim ister elektif, ister acil olsun, VTE için önemli bir risk faktörüdür. İmmobilizasyon, lokal doku travması ve damar hasarı sonucu salınan doku faktörleri, PE gelişiminden sorumludur.

Travma: Majör travmalar, özellikle alt ekstremitte ve pelvis travması, DVT riskini arttırmaktadır. Ayrıca bu hastaların immobilizasyonu, DVT riskinde artışa katkıda bulunur.

İleri yaş: DVT ve PE'nin insidansları yaşla birlikte artmaktadır. Fakat bu artış komorbid durumlar ile yaş arasındaki ilişkiye bağlı olabilir.

İmmobilite: Bir haftalık kısa süreli immobilizasyonun bile VTE için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Seaton 2000).

Oral kontraseptif kullanımı: Oral kontraseptif kullananlarda DVT için risk 3 kat artmıştır. Oral kontraseptifler, koagülasyon faktörlerinin (protrombin, faktör VII, faktör VIII, faktör X, fibrinojen gibi) düzeyini arttırarak ve antitrombin III ve protein S gibi antikoagülan faktörlerin düzeylerini azaltarak, PE'ye neden olurlar (Spitzer, Lewis et al. 1996).

Malignite: Malign hastalıklarda, trombojenik faktörlerin salınımına bağlı olarak tromboembolik olay görülme riski artmıştır. Bilinen bir risk faktörünün olmadığı durumlarda, karşılaşılan derin ven trombozu (DVT), altta yatan malign hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir (Ronsdorf, Perruchoud et al. 2003).

Tablo 2.1 Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler

Güçlü zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı >10)

Kırık (kalça ya da bacak)

Kalça ya da diz eklemi replasmanı

Major genel cerrahi

Major travma

Omurilik hasarı

Orta düzeyde zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı 2-9)

Artroskopik diz cerrahisi

Santral venöz kataterler

Kemoterapi

Kronik kalp ya da solunum yetersizliği

Hormon yerine koyma tedavisi

Malignite

Oral kontraseptif tedavisi

Paralitik inme

Gebelik/doğum sonrası

Önceki VTE

Trombofili

Zayıf zemin hazırlayan etkenler (risk oranı <2)

Yatak istirahati (>3 gün)

Oturmaya bağlı hareketsizlik (örneğin; uzun süren araba ya da uçak yolculuğu)

İleri yaş

Laparoskopik cerrahi (örneğin; kolesistektomi)

Obezite

Gebelik/doğum öncesi

Varisler

Geçirilmiş PE ve DVT: PE hikayesi bulunan ve hastanede yatan hastalar, rekürrens açısından önemli bir risk altındadırlar. VTE hikayesi olup, cerrahi tedavi uygulanan hastalarda profilaksi yapılmadığı takdirde %50'sinden fazlasında postoperatif DVT gelişmektedir. İlk DVT'den sonraki 5 yıl içinde DVT'nin tekrarlama oranı %21,5'tir (Hansson, Sorbo et al. 2000).

Uzun süren hava yolculuğu: PE riskinin uçuş mesafesinin uzunluğu ile ilgili olduğu bildirilmiştir.

Gebelik: Hamile olan kadınlarda VTE riski, benzer yaştaki hamile olmayan bayanlardan 5 kat daha fazladır (Anderson, Wheeler et al. 1991).

Obezite: Obezite ile PE arasındaki risk, vücut kitle indeksi ile ilişkilidir. PE’de rölatif risk vücut kitle indeksi (VKİ) 25–28,9 kg/m² olanlar için 1,7 iken, 29 ya da üstünde olanlar için 3,2 kat artmıştır (Goldhaber, Grodstein et al. 1997).

Sigara: PE risk artışında, bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir. Erkekler için günde 15 adet ve daha fazla sigara içimi, sigara içmeyenlere göre 2,8 kat görece risk artışına neden olmaktadır (Tsai, Cushman et al. 2002).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH): Kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenme sürecinde, VTE riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Winter, Buckler et al. 1983).

Kalp yetmezliği: Kalp yetmezliği hastalarında konjesyonun olması ve ritm bozukluklarının bulunması, PE riskini daha da artırır. Kalp yetmezliğinde azalmış kardiyopulmoner rezerv nedeniyle PE’den ölüm riski de artmaktadır (Anderson and Spencer 2003).

Miyokard İnfarktüsü (Mİ): İleri yaş, yatak istirahati ve kalp yetmezliğine bağlı venöz staz gibi birçok risk faktörü, yaygın olarak Mİ ile ilişkilidir. Ancak Mİ’nin tek başına VTE için risk faktörü olduğu net olarak tespit edilmiş değildir.

İnflamatuvar barsak hastalığı: İnflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde tromboembolik komplikasyonlar gelişebilir. Bu hastaların %1,3–6,4’ünde tromboembolik olaylar görülebilir (Talbot, Heppell et al. 1986).

Santral venöz katater: Jugüler, subklavian ve femoral venöz kateterler, venlerde hem hasara yol açmakta, hem de trombüs oluşumu için odak oluşturmaktadır. Bu kişilerde daha az sıklıkla görülmesine rağmen katetere bağlı üst ekstremitte trombüsleri de semptomatik PE’ye yol açabilir.

Trombofili: Trombofili kısaca tromboz eğiliminde artış olarak tanımlanabilir. Tromboza eğilim oluşturan genetik predispoze faktörlerin bulunması nadir durumlarda düşünülmektedir ve gerçek prevalansı bilinmemektedir. Kırk yaş öncesi trombotik epizodu açıklanamamış hastalar, rekürren DVT ya da pozitif aile öyküsü olan hastalarda genetik nedenlere bağlı tromboza eğilim ciddi olarak düşünülmelidir. Bu faktörler;

- a) Antitrombin eksikliği,
- b) Protein C ve protein S eksikliği,

- c) Aktive protein C rezistansı ve faktör V Leiden mutasyonu,
- d) Faktör II G20210A gen mutasyonu,
- e) Faktör VIII seviyesinde artış,
- f) Hiperhomosisteinemi,
- g) Anjiotensin converting enzim gen polimorfizmidir.

Serum Lipid Seviyeleri: Yüksek total serum kolesterolü, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol seviyeleri aterotrombotik hastalıklar için iyi tanımlanmış risk faktörleridir. Aterogenez üzerindeki güçlü etkilerinin yanında lipidler ve lipoproteinler, prokoagulan, fibrinolitik, reolojik faktörlerin fonksiyonları ve ekspresyonlarını ayarlayarak hemostaz ve koagülasyon dengesini etkilerler (Doggen, Smith et al. 2004).

Lipoprotein (a): Yüksek serum lipoprotein (a) konsantrasyonları koroner kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler hastalık ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ile ilişkilidir. Bu molekül trombogenezis ve aterosklerozis arasında direkt ilişki oluşturmaktadır (von Depka, Nowak-Gottl et al. 2000).

Diğerleri: Lökosit-endotelyal adezyon molekülleri (selektinler, hücre adezyon molekülleri), eser elementler (bakır, çinko), vitaminler (B12, folik asit), çeşitli şekillerde trombotik süreçte etkili olmaktadır.

İdiyopatik PE ile Mİ ve inme gibi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğu, kısa süre önce bildirilmiştir (Sorensen, Horvath-Puho et al. 2007). Obez kişilerde, sigara içenlerde ve sistemik hipertansiyon ya da metabolik sendromdan etkilenen hastalarda PE riskinin yüksek olduğunun bildirilmesi, arteriyel tromboemboli ile VTE arasındaki bağlantıya duyulan ilgiyi tazelemiştir.

2.1.3 FİZYOPATOLOJİ:

PE oluştuğunda ortaya çıkan fizyolojik etkiler ve klinik bulgular temel olarak üç faktöre bağlanabilir.

1. Tıkanan pulmoner arter yatağının genişliği: Akut PE'nin sonuçları esas olarak hemodinamiktir ve pulmoner arter yatağının %30-50'den fazla tromboemboli ile tıkandığında belirgin hale gelir (McIntyre and Sasahara 1971).

2. Embolinin akciğerde oluşturduğu sekonder değişiklikler: Lokal olarak nörohumoral maddelerin salınımı, refleks nöral mekanizmaların akciğer ve dolaşıma etkileri

3. Hastanın PE öncesi kardiyopulmoner durumu ve rezervi

Pulmoner Vasküler Yatakta Oluşan Değişiklikler: Pulmoner arter içine yerleşen trombüse bağlı olarak damarda gelişen ani oklüzyon, embolinin proksimalinde

basınç artışına ve distalinde kan akımında azalma veya durmaya neden olur. Kan akımının azalması veya durması ise sürfaktan yapımında azalma, protein içeriğinde artma ve enflamatuvar mediyatörlerin salınımı gibi birçok olaya neden olur. Bütün bu patolojik süreç içinde akciğerlerde aşağıda anlatılacak olan yapısal ve fonksiyonel problemlerin hepsi veya bir kısmı görülebilir;

1-Pulmoner hemoraji ve infarktüs

2-Plevral efüzyon: Patogenezinde iki temel mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan ilki doku iskemisi ve inflamatuvar mekanizmalarla oluşan akciğer parankim içi damarlarda permeabilite artışıdır. İkincisi ise pariyetal plevrada kapiller basınç artışı ile plevral boşluğa geçen sıvı miktarının artmasıdır (Şahin 2005).

3-Atelektazi: Pulmoner arterde ani tam bir oklüzyon, sürfaktan üretiminde hızlı bir azalmaya ve bunun sonucunda atelektaziye neden olmaktadır (Şahin 2005).

4-Pulmoner ödem: Emboliyi takiben pulmoner ödem gelişiminde ventilasyon/perfüzyon bozukluğunun rol oynadığı düşünülmektedir. Pulmoner kapiller basınçta artma ve/veya alveolokapiller permeabilitede artma pulmoner ödem gelişiminde rol oynayabilir (Şahin 2005).

5-Pulmoner gaz değişim anormallikleri: Alveoler ölü boşlukta artma, şant gelişimi, ventilasyon/perfüzyon bozukluğu ve miks venöz oksijen seviyesinde düşme, PE'de gelişen hipokseminin temel mekanizmalarını oluşturur. Gerek hiperventilasyon, gerekse alveoler ölü boşluk ventilasyonu ise hipokapni gelişiminden sorumludur.

6-Bronkokonstrüksiyon: Embolik oklüzyon sonucu havayolu dinamiklerinde artma, statik ve dinamik kompliyansda düşme izlenir. PE'de bazı mediyatörlerin (trombosit aktive edici faktör, serotonin, tromboksan A2 ve endotelinler) artması bronkokonstrüksiyon gelişmesine neden olabilir (Şahin 2005). Pulmoner vasküler yatağın embolik oklüzyonu ile pulmoner vasküler direnç (PVD) artar. Oluşan PVD artışının fizyopatolojik sonuçları, trombüsle tıkanan damar yatağının genişliğine ve kalp akciğer fonksiyonlarının mevcut durumuna bağlıdır.

Sağlıklı kişilerde pulmoner arter yatağının %20 civarında tıkanıdığı PE'de, pulmoner arteriyel genişleme ve yeni akım alanlarının açılımı ile pulmoner arter basıncı (PAB) normale yakın sınırlarda tutulmaya çalışılır. SğV'nin kan atım hacmi ve kalp atım hızı arttırılarak dolaşım fonksiyonu korunmaya çalışılır. Ancak pulmoner arteriyel yatağın %30-40'ının tıkanıdığı hastalarda bu tamamlayıcı-destekleyici mekanizmalar yeterli olmaz ve hastalarda PVD artışına paralel olarak, sağ kalpte de orta derecede basınç artışı olur. Pulmoner arteriyel yatağın %50'den fazlası trombüsle aniden

tıkandığında oluşan ani PVD ve PAB artışı, SğV dilatasyonuna, interventriküler septumun sola kaymasına ve sol ventrikül (SV) ön yükünde azalmaya, sekonder kardiyak atım hacminde azalmaya ve sonuç olarak sistemik hipotansiyona yol açabilir (Wood 2002).

Yineleyen emboli ve/veya SğV işlevinin bozulması sonucu, genellikle ilk 24-48 saat içinde hemodinamik kararlılığın ikincil bozulması da söz konusu olabilir. Önceden var olan kardiyovasküler hastalık, kompensatuvar mekanizmanın etkinliği üzerinde rol oynayarak, prognozu etkileyebilir.

Vasküler obstrüksiyon ve direnç artışı, pulmoner embolinin fizyopatolojisini tek başına açıklamakta yetersiz kalmaktadır. PE süresince gelişen nörohumoral yanıt hastalığın derecesinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Hipoksi ve iskemi, nötrofil aktivasyonu, serbest oksijen radikallerinin salınımı, artan PAB dahil, endotel üzerinde yıkıcı etkilere sahiptir. Deney hayvanlarıyla ve sonrasında insanlarla yapılan çalışmalarda endotelin-1, nitrik oksit, prostoglandin I2 ve adrenomedullin gibi endotelyal türevli mediatörlerin, vasodilatasyon ve vazokontrüksiyonun dengesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Stratmann and Gregory 2003).

2.1.4 PULMONER EMBOLİDE RİSK BELİRTEÇLERİ

Akut PE'de erken ölüm (hastanedeki ya da 30 gün içindeki mortalite olarak tanımlanır) riski, risk belirteçlerinin olup olmamasına dayanarak, farklı düzeylere ayrılabilir. PE'de risk katmanlandırması için kullanılan risk belirteçleri pratik açıdan üç gruba ayrılabilir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 Akut pulmoner embolide risk derecelendirmesi için temel belirteçler

Klinik belirteçler	Şok Hipotansiyon*
Sağ Ventrikül işlev bozukluğu belirteçleri	Ekokardiyografide SğV dilatasyonu, hipokinezi ya da aşırı basınç yüklenmesi Spiral bilgisayarlı tomografide sağ ventrikül dilatasyonu BNP ya da NT-proBNP yükselmesi SKK'de artmış sağ kalp basıncı
Miyokard hasarı Belirteçleri	Kardiyak troponin T ya da I pozitif

BNP=beyin natriüretik peptid; NT-proBNP=N-terminal proBNP; SKK=sağ kalp kateterizasyonu

*Yeni başlayan aritmi, hipovolemi ya da sepsis olmaması halinde, sistolik kan basıncının \square 15 dakika süreyle \geq 40 mmHg düşmesi ya da \square 90 mmHg olması şeklinde tanımlanır.

Klinik belirteçlerin varlığı açısından yatak başında klinik değerlendirme, yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE'nin gruplandırmasına olanak tanır (Tablo 2.3). Bu sınıflama, en uygun tanı stratejisi ve başlangıç tedavisi seçiminde yardımcı olduğu için, PE şüphesi taşıyan hastalarda da uygulanmalıdır.

Yüksek riskli PE, özgül tanı ve tedavi gerektiren, yaşamı tehdit eden acil bir durumdur (Kasper, Konstantinides et al. 1997; Goldhaber, Visani et al. 1999). Yüksek riskli olmayan PE, SğV işlev bozukluğu ve/veya miyokard hasarı belirteçlerinin olup olmamasına göre, orta ya da düşük riskli olmak üzere daha da ileri düzeyde gruplandırılabilir. Orta riskli PE tanısı, SğV işlev bozukluğu veya miyokard hasarı ile ilgili en az bir belirteç pozitif olduğunda konur. Düşük riskli PE tanısı SğV işlev bozukluğu ve myokard hasarı ile ilgili bütün belirteçler negatif bulunduğu konur (PE'ye bağlı kısa dönem mortalite \square %1).

Tablo 2.3 Akut pulmoner embolide erken mortalite için risk derecelendirilmesi

PE'ye bağlı erken MORTALİTE RİSKİ	RİSK BELİRTEÇLERİ			Tedavinin potansiyel etkileri
	KLİNİK (şok ya da hipotansiyon)	Sağ ventrikül işlev bozukluğu	Miyokard Hasarı	
YÜKSEK >%15	+	(+)*	(+)*	Tromboliz ya da embolektomi
YÜKSEK DEĞİL	Orta %3-15	+	+	Hastaneye başvuru
		-	-	
	Düşük >%1	-	-	Erken taburcu olma yada evde tedavi

*Şok ya da hipotansiyon varsa, PE'ye bağlı erken mortalite açısından yüksek riskli olarak sınıflandırmak için sağ ventrikül işlev bozukluğunun doğrulanması gerekmez.

PE = pulmoner emboli

2.1.5. TANI

2.1.5.1 Klinik Değerlendirme

Bir hastada, klinik tabloya göre PE olasılığını değerlendirmek, tanı testi sonuçlarının yorumlanması ve uygun tanı stratejisinin belirlenmesinde çok önemli bir konudur. Klinik bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs

gelişip gelişmediğine, rezolusyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner rezervine göre değişebilir.

Klinik bulgular ve belirtiler; Pulmoner emboli tanısı ile ilgili prospektif araştırma (PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis)' lara göre PE'nin en yaygın belirtileri; nefes darlığı, pulmoner infarkta bağlı gelişen göğüs ağrısı (Stein and Henry 1997; Stein, Beemath et al. 2007) öksürük, bacakta şişme ve ağrıdır. Nefes darlığı ve takipnenin yokluğu PE tanısını dışlamada yararlıdır (West, Goodacre et al. 2007). Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, inspiryum sonu raller, P2 sesinde şiddetlenme, ateş, konfüzyon, wheezing, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şokdur (Stein, Beemath et al. 2007). Bilinen kalp, akciğer hastalığı bulunanlarda PE durumunda progresif seyirli nefes darlığı tek bulgu olabilir. Ciddi hemodinamik bozukluğa neden olan santral PE'li olgularda bayılma ve şok meydana gelebilir.

Akut PE tanılı hastalar hemodinamik durumlarına ve sağ ventrikül disfonksiyonunun derecesine göre kabaca iki kategoriye ayrılabilir:

1) Masif PE: PE'nin en ağır formu olup hastalarda tedaviye dirençli hipotansiyon ve hipoksemi mevcuttur. Pulmoner arter kan akımında önemli ölçüde engelleme olması sebebiyle SğV ardyüğü ve pulmoner arter sistolik basıncı artar. Ayrıca hastalarda senkop, ağır dispne, akut kor pulmonale ve kardiyojenik şok görülebilir. Pulmoner ve kardiyak hastalığı olan hastalarda daha düşük pulmoner arter oklüzyonlarında bile masif PE semptomları görülebilir. Bu bakımdan □masif□ terimi pulmoner arterdeki obstruksiyonun derecesinden çok oluşan trombüse bağlı gelişen hemodinamik anstabilite için kullanılmaktadır. Masif PE tüm PE olgularının %5'inde görülür ve mortalitesi %40 civarındadır (Jaff, McMurtry et al. 2011).

2) Submasif PE: Daha hafif formu olan submasif PE oksijen tedavisi ile düzeltilebilen hipoksemi ve normal hemodinami ile karakterizedir. Eğer zamanında tanı konur ve tedavisi yapılırsa mortalitesi %2 civarındadır. Teşhis ve tedavideki yetersizlik durumunda ise mortalite 10 kat artmaktadır (Jaff, McMurtry et al. 2011).

Klinik belirti ve bulgular ile yaygın olarak kullanılan testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlıdır. Ayrıca burada önemli husus yapılan testlerde test sonrası PE olasılığı yalnızca kullanılan testin özelliklerine değil, aynı zamanda test öncesi olasılığa da bağlıdır.

PIOPED çalışmasında hastaları klinik açıdan PE'nin olasılığına göre üç kategoriye ayırmanın oldukça doğru bir yaklaşım olduğu ve artan klinik olasılığa paralel olarak PE prevalansının da (düşük %9; orta %30; yüksek %68) arttığı sonucuna

varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada hastaların %90'ında klinik olasılığın yüksek olmadığı gösterilmiştir (1990).

Son birkaç yıl içinde bazı kesin klinik tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan klinik tahmin kuralı, Wells ve arkadaşları (Wells, Anderson et al. 2000) tarafından geliştirilmiş olan Kanada kuralıdır (Tablo 2.4). Gözden geçirilmiş Cenevre kuralı ise Avrupa'da kullanılmaktadır.

Tablo 2. 4. Wells klinik olasılık skorlaması

Wells kriteri		Puan	
DVT semptom/bulguları		3	
Muhtemel PE tanısı		3	
Kalp hızı \square 100/dk		1,5	
Son 4 hafta içinde immobilizasyon/cerrahi		1,5	
Geçirilmiş DVT/PE		1,5	
Hemoptizi		1	
Malignite		1	
Toplam puan (3 düzeyli)	Test olasılığı	Test olasılığı (2 düzeyli)	Test olasılığı
\square 2	Düşük	0-4	PE muhtemel değil
2-6	Orta	\square 4	PE muhtemel
\square 6	Yüksek		

DVT= derin ven trombozu, PE=pulmoner emboli

2.1.5.2 Laboratuvar ve Görüntüleme Teknikleri

D-dimer: Çapraz bağlı fibrinlerin yıkım ürünüdür ve etraflıca araştırılmıştır (Stein, Hull et al. 2004; Di Nisio, Squizzato et al. 2007). Akut pıhtı varlığında, pıhtılaşma ile fibrinolizin eşzamanlı aktivasyonu nedeniyle, plazmadaki D-dimer düzeyleri artar. Buna göre, normal D-dimer düzeyleri akut PE ve DVT olasılığının çok düşük olduğunu düşündürür. Diğer yandan D-dimer fibrin için son derece özgül olmakla birlikte, fibrinin VTE açısından özgüllüğü düşüktür. Bunun yanında fibrin kanser, enflamasyon, enfeksiyon, nekroz, aort diseksiyonu gibi çeşitli durumlarda üretilir ve D-dimerin pozitif prediktif değeri düşüktür. Bu nedenle, D-dimer PE'nin doğrulanmasında yararlı değildir.

Farklı özellikleri olan bir dizi D-dimer ölçüm yöntemi mevcuttur. Bu testlerin duyarlılıkları değişmektedir (Stein, Hull et al. 2004; Di Nisio, Squizzato et al. 2007). Serum D-dimer düzeyi ELISA veya Lateks aglütinasyon yöntemi ile ölçülür. İkinci kuşak

tetkikler de mevcuttur. Bunlar eritrosit aglütinasyon ölçümü (SimpliRED), turbudimetrik ölçüm (Liatest, MDA), hızlı ELISA testi (VIDAS) ve immunofiltrasyon yöntemidir. Kline ve arkadaşları tüm bu tetkikleri karşılaştırmışlar ve eritrosit aglütinasyon yönteminin diğer testlerden daha yüksek spesifiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir (Tablo 2.5) (Kline, Nelson et al. 2002).

Tablo 2.5 D-dimer ölçüm teknikleri

Yöntem	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
ELISA	89,5	20
Lateks aglutinasyon	87,7	37,5
Eritrosit aglutinasyon	99,8	56,2
Turbudimetrik	87,7	37,5

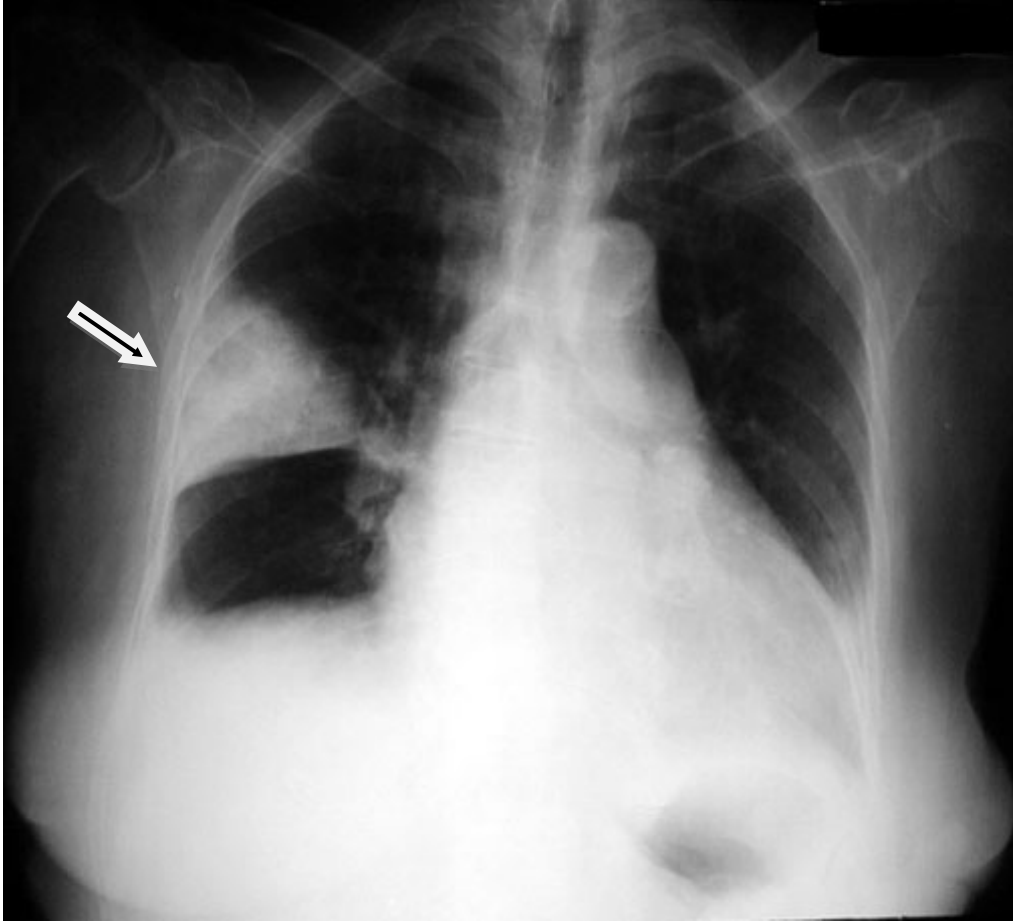
D-dimer sonucu, kullanılan D-dimer ölçüm yöntemi ve klinik olasılık göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Duyarlılığı yüksek bir testle D-dimer sonucunun negatif olması, klinik olasılığın düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PE tanısını güvenli bir şekilde dışlarken, orta duyarlılıkta bir test PE tanısını yalnızca klinik olasılığın düşük olduğu hastalarda dışlar (Torbicki, Perrier et al. 2008).

Arteriyel kan gazı: PIOPED II çalışması, PE'li hastalarda, alveolar-arteriyel oksijen gradyenti, arteriyel kan parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) ve parsiyel karbondioksit basıncını (PaCO₂) değerlendirmiştir. Bazıları PE'yi dışlamak için normal alveolar-arteriyel oksijen gradyentini kullansa da, PIOPED II PE'li hastaların %32'sinde normal gradyent varlığını göstermiştir. (Stein, Beemath et al. 2007). Kanıtlanmış PE'lerin %32'sinde hipoksi (PaO₂>80 mm Hg) bulunmamaktadır. PaCO₂'nin artması veya azalması yeterli bir tanı aracı değildir. Respiratuar alkaloz yönünde bir eğilim vardır, buna da muhtemelen kompanzatuvar hiperventilasyon neden olmaktadır.

Kardiyak biyobelirteçler: Özellikle yeni tanı konmuş olguların prognoz değerlendirilmesinde artan sıklıkta kullanılmaktadırlar. MAPETT 2 (Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism 2) çalışmasında artmış troponin düzeyleri; mortalite ve hastanedeki komplikasyonlarla ilişkili bulunmuş ve SğV mikroyenfarktüslerini tahmin etmede bir belirleyici olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (Goldhaber 2004).

Akciğer grafisi: Akciğer grafisi, PE tanısını koymak için veya dışlamak için kullanılmaz. Daha çok ayırıcı tanıda faydalıdır. En sık görülen radyolojik değişiklikler;

kardiyomegali, plevral efüzyon, hemidiyafragmada yükseklik, atelektazi, pulmoner arterde genişleme ve akciğer tabanlarında lineer opasitelerdir (Fleischner çizgileri) (Pistolesi and Miniati 2002). Humpton hörgücü olarak tarif edilen tabanı plevrada olan üçgen şeklinde infiltrasyon, pulmoner infarktüsün klasik radyolojik bulgusudur (Şekil 2.1).

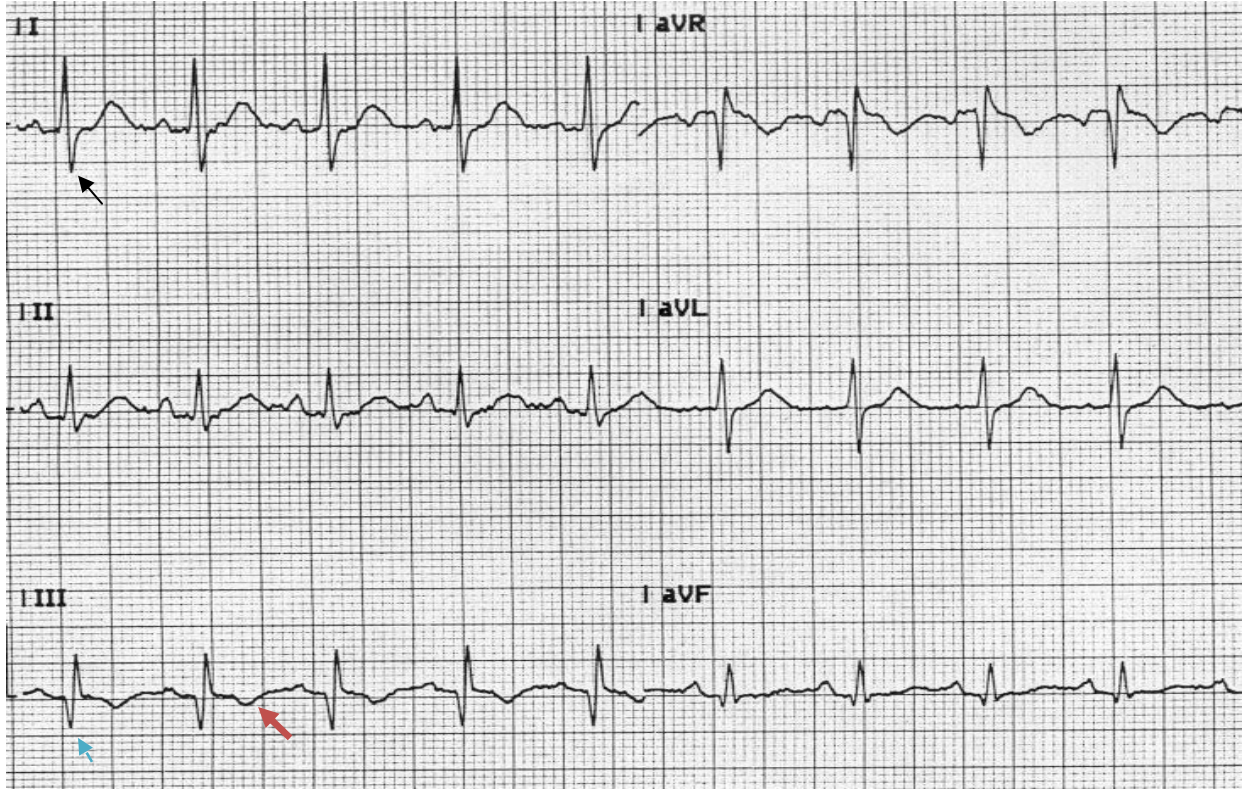


Şekil 2.1 Pulmoner embolide Humpton hörgücü görünümü

Masif PE'de distal pulmoner arterdeki genişleme ile birlikte vaskülaritenin azalması (Westermark belirtisi) görülebilir. Ayrıca pulmoner arterde genişleme ve kesilme (Knuckle belirtisi) görülebilir.

Elektrokardiografi: Akut PE'nin EKG bulguları genellikle nonspesifik olmakla birlikte T-dalga, ST segment değişiklikleri ve sol veya sağ eksen sapması şeklindedir. Görülen değişiklikler SğV dilatasyonuna bağlıdır. PE'nin en sık rastlanan EKG bulgusu sinüs taşikardisidir, ancak atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, sağ dal bloğu ve P-pulmonale görülebilir. Büyük PE'si olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve SğV'de basınç artısına bağlı sağ dal bloğu ve V1-V4'te T negatifliği görülebilir. Ayrıca D1'de S, D3'te

hem Q dalgası hem de negatif T ($S_1Q_3T_3$) dalgası (Şekil 4) oluşabilir. Akut PE'li hastalarda tamamen normal bir EKG çok nadirdir (Daniel, Courtney et al. 2001).



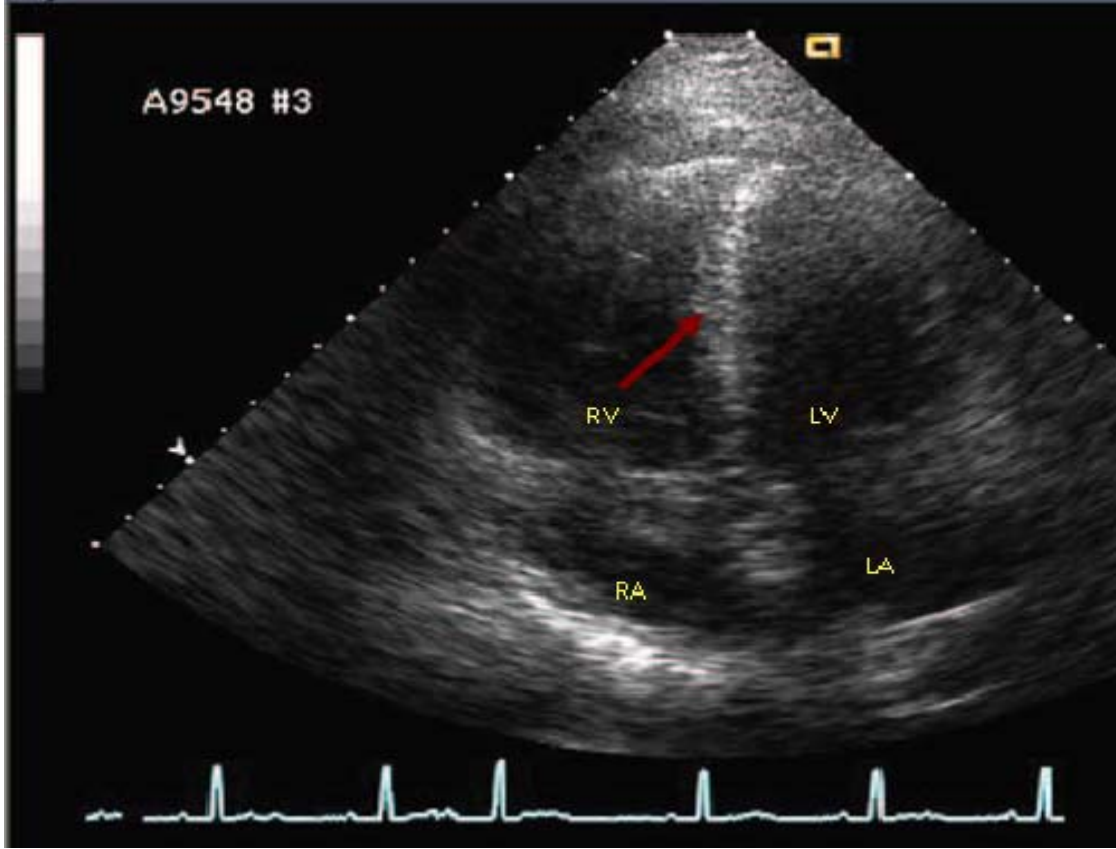
Şekil 2.2 Akut sağ ventrikül yüklenmesini gösteren EKG örneği

D1 derivasyonda derin S (siyah ok) , D3 derivasyonda büyük Q (mavi ok) ve negatif T dalgası (kırmızı ok) görünümü

Kompresyon Ultrasonografisi: Venöz tromboemboli tanısında, ucuz ve noninvazif tanı yöntemidir. Kompresyon ultrasonografisinin (KUS) septomatik DVT'li hastalarda duyarlılığı %89-96; özgüllüğü ise %94-99' dur (Qaseem, Snow et al. 2007). Asemptomatik ve şüpheli DVT'si olanlarda sensitivite azalmakta, ancak spesifisite yüksek kalmaktadır. Hemodinamik olarak anstabil kritik hastalar ve gebeler de dahil, birçok hasta popülasyonunda, KUS şüpheli akut PE hastalarında ilk görüntüleme çalışması önerilmektedir, ancak akut PE hastalarının %50'sinden fazlasının negatif KUS sonuçlarına haiz olduğu ve kesinlikle akut PE'nin dışlanmasında tek görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (Hull, Hirsh et al. 1983; Qaseem, Snow et al. 2007).

Ekokardiyografi: Transtorasik ekokardiyografi (TTE) invazif olmaması ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle acil serviste, SğV fonksiyonunu değerlendirmede çok önemlidir (Şekil 2.3) (Schellhaass, Walther et al. 2010). SğV dilatasyonu, PE'li

hastaların en az %25'inde bulunur ve risk katmanlandırmasında yararlıdır. PE tanısında kullanılan ekokardiyografi ölçütleri, genellikle triküspit yetersizliği, jet akım hızı ve SğV boyutlarına dayanmakla birlikte, çalışmalar arasında farklılıklar söz konusudur.



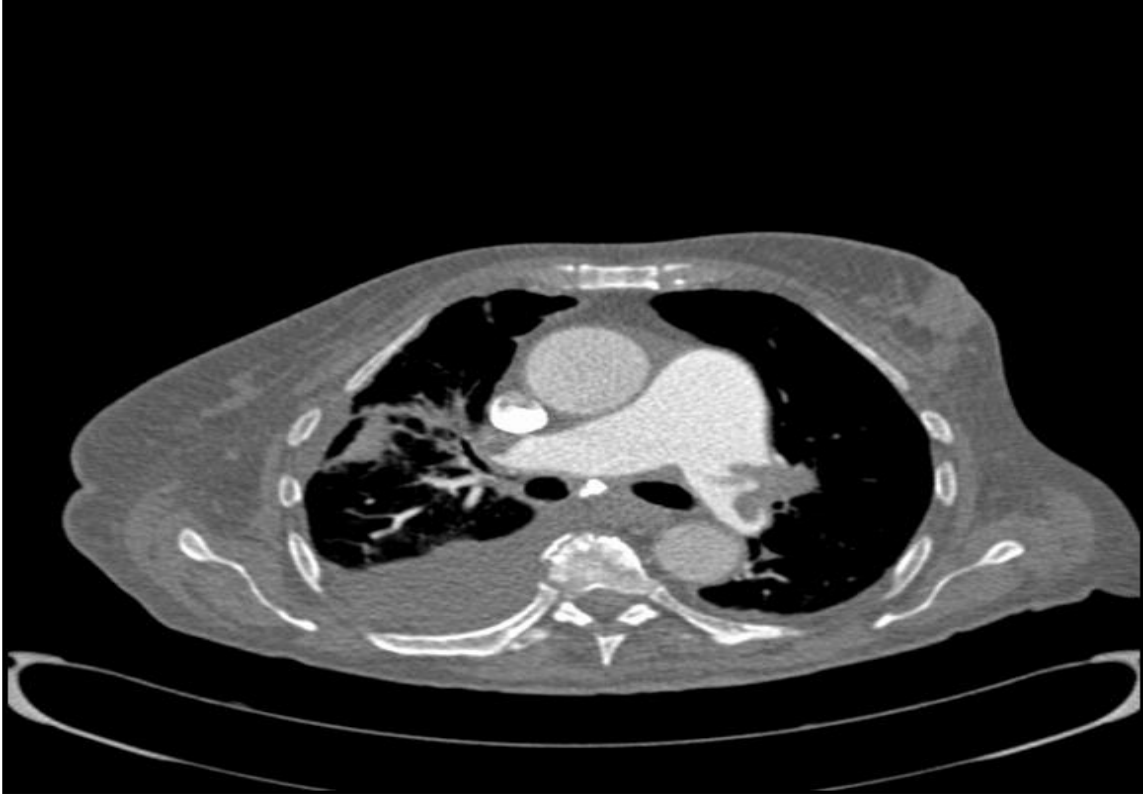
Şekil 2.3 PE' li hastada sağ ventrikül genişlemesi ve interventriküler septum düzleşmesini gösteren ekokardiyografi görüntüsü
RV=Sağ Ventrikül RA= Sağ Atrium, LV= Sol Ventrikül, LA= Sol Atrium.

Bildirilen duyarlılığın %60-70 olması nedeniyle, negatif sonuç PE'yi dışlamaz (Roy, Colombet et al. 2005). Öte yandan, SğV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili bulgular, akut PE olmaksızın, eşzamanlı kalp ya da solunum sistemi hastalığına da bağlı olabilir. Akut PE tanısında potansiyel yararı olan farklı ekokardiyografi ölçüt grupları, semptomatik 100 hastayı içeren ve hastaların %62'sinin yoğun bakım biriminden sevk edildiği bir seride karşılaştırılmıştır. Bozulmuş SğV ejeksiyon paternine ya da SğV serbest duvarının apeksine göre kasılabilirliğinin azalmış olmasına (McConnell bulgusu) dayanan ölçütler, önceden beri var olan kalp-solunum sistemi hastalığına rağmen, görüldüğü kadarıyla daha yüksek pozitif prediktif değere sahiptir (Kurzyna, Torbicki et al. 2002; Hsiao, Chang et al. 2006).

Ekokardiyografik incelemenin, PE şüphesi olan, hemodinamik açıdan stabil, normotansif hastalarda elektif tanı stratejisinin bir unsuru olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir (Torbicki, Perrier et al. 2008). Şok ya da hipotansiyonla başvuran, yüksek riskli PE şüphesi taşıyan hastalarda, SğV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulgularının bulunmaması, pratik anlamda, hemodinamik dengesizlik nedeni olarak PE'nin dışlanmasını sağlar. Ayrıca ekokardiyografi kalp tamponatı, akut valvüler işlev bozukluğu ve akut MI'yı tespit ederek şok nedeninin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Tersine, hemodinamik açıdan dengesiz, PE şüphesi olan bir hastada SğV basıncı aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğunun kesin olmayan bulguları PE tanısına yaklaştırır ve hastanın kritik durumu nedeniyle, yatak başı tanı araçları ile yetinilecekse, PE'ye yönelik agresif tedaviyi haklı kılar.

Bilgisayarlı Tomografi: Kontrastlı akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) şüpheli PE hastalarında ilk başvuru görümlerine göre haline gelmiştir. Tek dedektörlü cihazların yerine, çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi (Şekil 2.4) cihazlarının geliştirilmesi ile birlikte subsegmenter embolilerin de saptanabilme oranları artmış, tanısız olmayan çalışmaların elimine edilmesini sağlamıştır (Schoepf, Holzkecht et al. 2002). Ancak üst ve alt lobların periferik alanlarının incelenmesi yetersiz olabilir ve intersegmental lenf nodlarının varlığı yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Hem santral hem de periferik arterler incelendiğinde spiral BT'nin tanı değeri değişkendir. Hassasiyeti % 53-100, özgüllüğü % 81-100 olup negatif prediktif değeri ise % 98 dolayındadır (Schoepf, Goldhaber et al. 2004).

Ventilasyon Perfüzyon (V/P) Sintigrafisi: PE'nin karakteristik bulgusu ventilasyonu normal perfüzyonu bozulmuş parankim alanı (mismatch defect) görülmesidir. Değerlendirme göğüs grafisi ile birlikte yapılır. PE tanısında pulmoner anjiyografi ile birlikte karşılaştırmalı yapılan çalışmalar sonucunda normal, PE açısından düşük, orta ve yüksek olasılık sınıflamaları oluşturulmuştur. Bugün hâlâ PIOPED tarafından belirlenen PE olasılık sınıflaması kullanılmaktadır. Perfüzyon sintigrafisi PE tanısında duyarlı ancak özgül olmayan bir tekniktir. PIOPED çalışmasına göre V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı olan hastaların % 88'inde, orta olasılıklı olanların % 33'ünde, düşük olasılıklı olanların % 16'sında ve normale yakın olanların ise % 9'unda anjiyografik olarak PE tanısı konmuştur (1990).



Şekil 2.4 Çok kesitli pulmoner BT anjiyografi; sol ana pulmoner arter bifurkasyonunda dolma defekti (emboli) görünümü

Pulmoner Anjiyografi: Pulmoner anjiyografi akut PE tanısında geleneksel olarak altın standart tanı yöntemi olarak kullanılmaya gelmiştir. Duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olmasına rağmen invazif ve pahalı bir tetkik olmasının yanında yüksek morbidite (%3.5-6) ve mortalite (%0.2-0.5) oranlarına sahip olması negatif özellikleridir (Schoepf, Goldhaber et al. 2004). PIOPED II çalışmasından elde edilen verilere göre mortalite oranları kritik hastalarda (%4) durumu kritik olmayanlara (%1) göre daha yüksek bulunmuştur (Stein, Beemath et al. 2007). Tanısal pulmoner anjiyografi kullanımı BT-Pulmoner Anjiyografi (BTPA) başta olmak üzere daha az invazif metodların bulunmasından sonra, hızla azalmış, BTPA veya VQ sintigrafisinden tanısal sonuç elde edilemediği zamanlar veya kateter bazlı tedavi seçeneklerinin uygulanacağı vakalar için saklanmıştır (Schoepf, Goldhaber et al. 2004; Russo, Piva et al. 2005; Konstantinides 2008).

MR Anjiyografi: Şüpheli akut PE tanısında çok az rol oynamaktadır, radyasyona maruz kalma gibi kötü bir etkisi olmamasına rağmen hasta hareketleri ile ve kontrast verilme zamanlamasındaki aksaklıklara bağlı görüntü kalitesindeki bozulma nedeniyle kullanılabilirliği sınırlıdır (Davidson and Lacrampe 2010). Teknik olarak uygun

yapılmış çalışma sonuçlarına göre duyarlılığı % 78, özgüllüğü % 99 olarak bulunmuştur (Davidson and Lacrampe 2010).

2.1.6 TEDAVİ

2.1.6.1 Prognostik Değerlendirme

PE tanısıyla eşzamanlı olarak, risk sınıflaması ve tedavi kararının verilebilmesi için prognostik değerlendirmenin yapılması gerekir. PE'de risk gruplamasının aşamaları vardır; hemodinamik durum değerlendirmesi ile başlar ve laboratuvar testlerinin yardımıyla devam eder. Şok ya da persistan arteriyel hipotansiyon (yeni başlayan aritmi, hipovolemi ya da sepsis olmaması halinde, sistolik kan basıncının >15 dakika süreyle ≥ 40 mmHg düşmesi ya da <90 mmHg olması şeklinde tanımlanır) varlığında yüksek riskli PE tanısı konur ve bu, özgül tedavi gerektiren, yaşamı tehdit eden acil bir durumdur (Kucher, Rossi et al. 2006). Geriye kalan, yüksek riskli olmayan normotansif hastalarda, SğV işlev bozukluğu belirteçlerinin ve/veya miyokard hasarının varlığı, orta riskli PE grubunu belirler. İşlev bozukluğu ve hasar ile ilgili belirteçlerin her ikisinin de pozitif olduğu orta riskli PE hastalarında risk, sonuçların uyumsuz olduğu hastalardan daha yüksektir. SğV işlev bozukluğu ya da miyokard hasarı ile ilgili kanıt bulunmayan, hemodinamik açıdan stabil hastalarda düşük riskli PE söz konusudur. Hastadan toplanan diğer klinik veriler ve önceden var olan komorbid durumlar, risk sınıflamasında kullanılabilir. Pulmoner arter yatağının embolik tıkanma yükünün anatomik dağılımı çeşitli yöntemlerle (anjyografi, BT, V/P sintigrafisi) değerlendirilebilir. Ancak risk sınıflamasında anatomik değerlendirme, PE'nin işlevsel sonuçlarına dayalı değerlendirmeye göre daha az anlam taşır ve klinik pratikte prognoz tayininde kullanılması önerilmemektedir (Torbicki, Perrier et al. 2008).

2.1.6.2 Destek Tedavisi

Düşük sistemik debi ile sonuçlanan akut SğV yetersizliği, yüksek riskli PE hastalarında başta gelen ölüm nedenidir. Bu nedenle, PE ve SğV yetersizliği olan hastalarda destek tedavisi yaşamsal önem taşır. Orta dereceli bir sıvı tedavisi, kardiyak indeksi düşük ve kan basıncı normal olan PE'li hastalarda kalp indeksinin artmasına yardımcı olabilmektedir. Kardiyak indeksi düşük, kan basıncı normal olan PE hastalarında dobutamin ve/veya dopamin kullanımı düşünülebilir. Ancak, kardiyak indeksin fizyolojik değerlerin üzerine çıkarılması, akımın kısmen de olsa tıkalı damarlardan tıkalı olmayan damarlara yeniden dağılımını sağlayarak, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu daha da arttırabilir (Torbicki, Perrier et al. 2008).

PE'li hastalarda hipoksemiye sık rastlanır; ancak bunların ağırlığı, olguların çoğunda orta derecedir. Hipoksemi, genellikle nazal oksijen uygulamasıyla azaldığı için mekanik ventilasyon nadiren gerekir. Ateş ve ajitasyonu azaltmaya yönelik önlemlerle ve solunum işi aşırı düzeyde ise, mekanik ventilasyon uygulanarak, oksijen tüketimi en aza indirilmelidir. Mekanik ventilasyon gerektiğinde, istenmeyen hemodinamik etkilerin sınırlandırılması için özen gösterilmelidir (Torbicki, Perrier et al. 2008).

2.1.6.3 Trombolitik Tedavi

Randomize çalışmalar trombolitik tedavinin, tromboembolik tıkanmayı hızla çözdüğünü ve hemodinamik parametreler üzerinde yararlı etki sağladığını ortaya koymuştur. Streptokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatöründen oluşan onaylanmış trombolitik rejimler tablo 2.6'da gösterilmiştir (Torbicki, Perrier et al. 2008; Jaff, McMurry et al. 2011).

Tablo 2. 6 Akut PE'de trombolitik ajanların farmakolojik özellikleri

Fibrinolitik	FDA onayı	Fibrin spesifisite	Fibrinolitik doz
Streptokinaz	Evet	(-)	250 000 IU yükleme doz/30 dk, takiben 100 000 IU/saat 12-24 saatte infüzyon Hızlı rejim: 1,5 IU, 2 saatte infüzyon
Ürokinaz	Evet	(-)	4400 IU/kg bolus, takiben 4400 IU/kg/saat 12-24 saat infüzyon
Alteplaz	Evet	(++)	100 mg 2 saat içinde infüzyon
Retepfaz	Hayır	(+)	İki doz 10 U IV bolus 30 dakikada
Tenekteplaz	Hayır	(+++)	Kiloya göre IV bolus 5 saniyede

En büyük yarar, tedaviye belirtilerin başlangıcından sonraki 48 saat içinde başladığında gözlenir. Ancak 6-14 günden beri belirtileri olan hastalarda da tromboliz yarar sağlayabilir (Torbicki, Perrier et al. 2008). Kardiyojenik şok ve/veya persistan arteriyel hipotansiyon tablosuyla gelen, yüksek riskli PE hastalarının birinci sıra tedavisi, çok az mutlak kontrendikasyonu olan trombolitik tedavidir. Yüksek riskli olmayan hastalarda trombolizin rutin kullanımı tavsiye edilmemekle birlikte, orta riskli PE grubundaki seçilmiş hastalarda, kanama riskini artıran durumların ayrıntılı biçimde gözden geçirilmesini takiben, trombolitik tedavi uygulanabilir. Trombolitik tedavi, düşük riskli PE hastalarında kullanılmamalıdır (Torbicki, Perrier et al. 2008).

2.1.6.4 Cerrahi Tedavi Güncel cerrahi tekniklerle uygulanan pulmoner embolektomi, trombolitik tedavinin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısız olduğu yüksek riskli PE hastalarında değerli bir tedavi seçeneğidir. Geçmişte, pulmoner embolektomi sonuçlarının ve özellikle mortalitesinin yüksek olması nedeniyle, kötü olduğu düşünülüyordu. Ancak yeni çalışmalarda SğV işlev bozukluğu olan, ancak şok görülmeyen hastalarda, erken dönemdeki mortalite oranlarının %6-8 olduğu bildirilmiştir (Torbicki, Perrier et al. 2008).

2.1.6.5 Perkütan Kateterle Embolektomi ve Fragmentasyon

Kısmen tıkanmış bir pulmoner trunkusu ya da majör pulmoner arterleri açmak için uygulanan perkütan teknikler, yüksek riskli PE'deki bazı kritik durumlarda hayat kurtarıcı olabilir. Mevcut kanıtlar olgu sunumları ya da hasta serileriyle sınırlı olmakla birlikte, bu tür işlemler, mutlak kontrendikasyonların olduğu durumlarda trombolitik tedaviye alternatif olarak ya da trombolizin hemodinamiyi düzeltmede başarılı olamadığı durumlarda yardımcı tedavi olarak ya da hemen kardiyopulmoner baypas yapılamayacak durumlarda cerrahiye alternatif olarak gerçekleştirilebilir (Torbicki, Perrier et al. 2008; Jaff, McMurtry et al. 2011).

2.1.6.6 Antikoagülasyon

Antikoagülan tedavi, PE'li hastaların tedavisinde çok önemli bir rol oynar. Hızlı antikoagülasyon intravenöz standart heparin, subkütan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ya da subkütan fondaparinuxs gibi parenteral antikoagülanlarla sağlanabilir. Tedavi uygulanmayan hastalardaki yüksek mortalite oranı göz önüne alınarak, PE şüphesi olan hastalarda, kesin tanının doğrulanması için beklenirken, antikoagülan tedavinin başlatılması önerilmektedir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda DMAH'ler dikkatli kullanılmalıdır. Ağır böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi <30 mL/dak) olan hastalarda, intravenöz standart heparin tercih edilmelidir. Hemodinamik açıdan dengesiz olan, yüksek riskli PE hastalarında DMAH kullanılması tavsiye edilemez; çünkü bu tür hastalar, PE'de bu ilaçların etkinliğini ve güvenilirliğini sınavan randomize çalışmalara alınmamıştır. Standart heparin, DMAH ya da fondaparinuxs ile antikoagülasyona en az 5 gün süreyle devam edilmelidir. Oral K vitamini antagonistlerine (KVA) olabildiğince erken dönemde başlanmalıdır (Torbicki, Perrier et al. 2008).

PE'li hastaların uzun süreli antikoagülan tedavisi ile ölümcül ve ölümcül olmayan yineleyici VTE olaylarının önlenmesi amaçlanmaktadır. KVA'lar hastaların büyük çoğunluğunda kullanılırken, DMAH, kanserli hastalarda KVA'lara karşı etkili ve güvenli

bir seçenektir. KVA'larda doz ayarlaması, hedef INR'yi 2.0-3.0 aralığında tutacak şekilde yapılmalıdır (Torbicki, Perrier et al. 2008).

Hastalarda antikoagülan tedavinin süresine, tedavinin kesilmesinden sonraki tahmini yineleme riskiyle, tedavi sırasındaki kanama riski değerlendirilerek karar verilir. Geri dönüşlü risk faktörüne ikincil gelişen PE'de, etken olan geçici risk faktörünün ortadan kaldırılması şartıyla, üç aydan uzun süreli tedaviler genellikle tavsiye edilmez. VTE'si olan kanser hastalarına DMAH ile en az 6 aylık tedavi uygulanması ve bunu takiben hastalığın aktif olduğu düşünüldüğü sürece DMAH ya da KVA'lar ile tedavinin sürdürülmesi tavsiye edilmektedir. Uyarılmamış PE'si olan hastalarda risk sınıflaması daha karmaşık ve hâlâ çözülmemiş bir konudur. Uyarılmamış PE'li hastalara en az 3 ay süreyle KVA tedavisi uygulanmalıdır. Daha sonra bütün hastalar, süresi belirsiz tedavinin risklerine karşı yararları açısından değerlendirilir. Süresi belirsiz antikoagülan tedavi, uyarılmamış ilk proksimal DVT ya da PE atağını geçiren ve kanama riski düşük olan hastalarda tavsiye edilir. İkinci uyarılmamış DVT ya da PE geçiren hastaların çoğunda yine süresi belirsiz tedavi tavsiye edilir (Torbicki, Perrier et al. 2008).

2.1.6.7 Vena Kava Filtresi

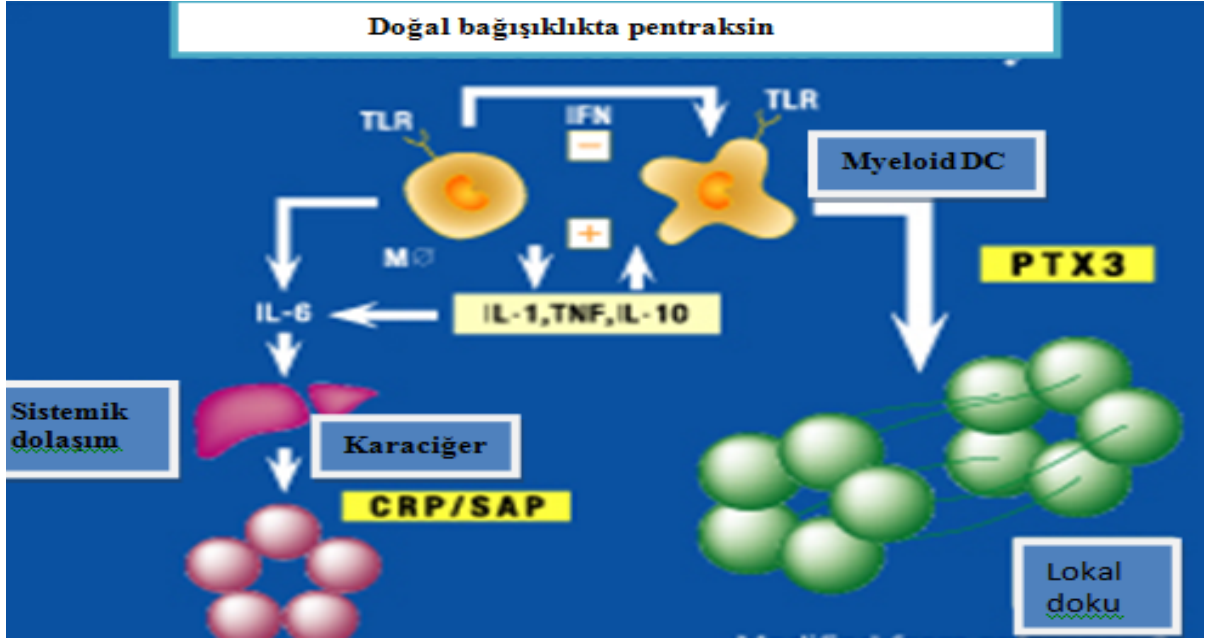
VTE hastalarında alt ekstremiteden akciğerlere trombus embolizasyonunu önlemek amacıyla inferior vena kavaya filtre yerleştirilmesi düşünülebilir. Kalıcı vena kava inferior filtreleri, PE'ye karşı yaşam boyu koruma sağlayabilir. Ancak bunlar, DVT atakları ve posttrombotik sendrom gibi bazı komplikasyonlarla ve geç dönemde görülen sekellerle ilişkilidir. Günümüzde, venöz filtrelerin VTE'li genel toplulukta sistematik kullanımı tavsiye edilmemektedir. Öte yandan, antikoagülasyon açısından mutlak kontrendikasyonlar olduğunda ve VTE yinelemesi açısından yüksek bir risk bulunduğu venöz filtreler kullanılabilir (Torbicki, Perrier et al. 2008; Jaff, McMurtry et al. 2011).

2.2 PENTRAKSİN 3

Pentraksinler, multimerik yapı ile karakterize akut faz proteinleridir (Mantovani, Garlanda et al. 2003; Bottazzi, Garlanda et al. 2006). 1990'lı yıllarda, endotelial hücrelerde IL-1 bağımlı gen ya da fibroblastlarda, TNF stimule gen diye adlandırılan bir protein sentez eden, yeni bir pentraksin zinciri varlığı gösterilmiştir (Xiaolin ve ark., 2007). Bu grup uzun pentraksin ailesidir.

Yapılarına göre uzun ve kısa pentraksinler olarak sınıflandırılırlar. C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP) klasik kısa pentraksinlerdir. Pentraksin-3 (PTX-3) uzun pentraksinlerin prototipidir (Manfredi, Rovere-Querini et al. 2008; Mantovani,

Garlanda et al. 2008). PTX-3'ün yapısında CRP ve SAP'dan farklı olarak, 174 aminoasitlik uzun aminoterminal zincir bulunur (Xiaolin ve ark. 2007). Ayrıca gen organizasyonu, hücresel kaynağı, ortaya çıkışında etkili olan uyarılar ve bağlanma özellikleri kısa pentraksinlerden farklıdır. CRP primer olarak IL-6 tarafından karaciğerde üretilir ve lokal inflamasyon sistemik yanıtı gösterirken, PTX-3 direk hasarlı dokudan salınıp, vasküler yapının inflamatuvar durumunu yansıtır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Pentraksin ailesinin doğal bağışıklıkta sentez ve salınımı

CRP=C-reaktif protein, SAP=serum amiloid protein, PTX-3=pentraksin-3 Myeloid DC=myeloid dendritik hücre, TLR=toll benzeri reseptör, IL=interlökin-1, TNF=tümör nekroz faktör

Sepsis ve birçok enfeksiyonda yükselmekte ve yükselişi ile enfeksiyon şiddeti arasında korelasyon bulunmaktadır (Cook, Pisetsky et al. 2004; Cornell and Shanley 2005; Leaver, Finney et al. 2007). Bunun yanında inflamasyonun önemli rol oynadığı iskemik kalp hastalıklarında (anjina pectoris, miyokard infarktüsü), ve küçük damar vaskülitlerinde, plazma PTX-3 düzeylerinin arttığı ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Luchetti, Piccinini et al. 2000; Latini, Maggioni et al. 2004; Inoue, Sugiyama et al. 2007).

2.3 ADRENOMEDÜLLİN

İlk olarak, 1993 yılında, Kitumura ve arkadaşları sıçan trombositlerinde siklik 3'-5' adenosinmonofosfat (cAMP) seviyesindeki değişiklikler üzerinde araştırma yaparken

yeni bir peptid elde etmişler ve bu peptide sadece feokromasitoma dokusunda değil, normal adrenal medullada da yoğun bir şekilde bulunduğu için adrenomedullin (ADM) adını vermişlerdir (Kitamura, Kangawa et al. 1993).

ADM, 52 aminoasitten oluşan güçlü hipotansif ve vasodilatatör bir polipeptittir. (Kitamura, Kangawa et al. 1993; Nuki, Kawasaki et al. 1993; Santiago, Garrison et al. 1995; Nakamura, Yoshida et al. 1997). Önce 185 aminoasitten oluşmuş büyük bir öncül molekül olan proadrenomedullin sentezlenir. Bu molekülün terminalinden aminoasitlerin ayrılması ile önce proadrenomedullin daha sonra da 53 aminoasit içeren immatür ADM oluşmakta ve enzimatik yıkımla matür forma dönüşmektedir (Kitamura, Kangawa et al. 2002).

Üretimi oldukça hızlı olup ADM depolanmamakta, sentezlenir sentezlenmez salgılanmaktadır. ADM'nin biyolojik kararlılığının sınırlı olması ve yarılanma ömrünün 22 dakika olması sebebiyle ölçümü sınırlıdır. Midregional proadrenomedullin (MR-proADM), Pro-ADM'nin orta bölge fragmanı olup, 24-71 aminoasit içerir ve ADM'den daha kararlıdır (Morgenthaler, Struck et al. 2005). Bu sebeple MR-proADM bu sorunları olmayan bir test olarak geliştirilmiştir ve ADM düzeylerini yansıtır (Christ-Crain, Morgenthaler et al. 2005).

ADM, vasküler endotelial ve düz kas hücreleri tarafından sentezlenir ve salgılanır (Jougasaki and Burnett 2000). İlk feokromasitomadan izole edilmiş olmasına rağmen yapılan çalışmalarla adrenal medulladan daha fazla miktarda, çeşitli dokulardan (kalp, böbrek, akciğer ve daha fazla vasküler endotelden) salgılandığı gösterilmiştir. (Kitamura K ve ark., 1993; Kato J. ve ark., 1996). ADM'nin artan seviyeleri, farklı hastalıklarda sıklıkla rapor edilmiştir (sepsis, pnömoni, KOAH, MI, kalp yetmezliği) (Christ-Crain, Morgenthaler et al. 2005; Adlbrecht, Hulsmann et al. 2009).

Plazma ADM seviyesi aortada pulmoner arterden daha düşük tespit edildiği için, klirensinde başlıca yerin akciğer olduğu düşünülmektedir (Hirayama, Kitamura et al. 1999). Akciğerlerle birlikte böbreklerde ADM'nin klirensinde önemli rol oynar.

Birçok dokuda biyolojik aktivitelere sahip bir peptid olarak kabul edilir. Ratlarla ve daha sonra insanlarla yapılan çalışmalarda, ADM'nin başlıca fizyolojik etkisinin potent bir pulmoner vasodilatatör olduğu dikkat çekmektedir (Pinto A ve ark. 1996 ; Yamamoto K ve ark.1998). ADM'nin sistemik konsantrasyonlarının pulmoner arter basıncı (PAB) ve pulmoner ven resistansı (PVR) ile pozitif ilişkisi, bu molekülün PAB ve PVR üzerine düzenleyici rolü olduğunu gösterir (Pinto A. ve ark.,1996; Nishio K. ve ark., 1997). Ancak akut PE' deki gerçek rolü henüz belirlenmemiştir.

İskemi ve hipokside de ADM gen yapımının arttığı ve ADM sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Wang X ve ark., 1995; Ogita T ve ark., 2001).

2.4 HEAT SHOCK PROTEİN 70

Heat Shock Protein 70 (HSP 70), proteinlerin üç boyutlu yapıya erişmesini ve proteinlerin bu yapılarını korumasını sağlayan, türler arasında evrensel olarak bulunan önemli bir proteindir. Membranlar arasında protein translokasyonundan apoptozisin düzenlenmesine kadar birçok hücrel faaliyetin geniş bir alanında yer almaktadır. HSP 70'ler zayıf adenozin trifosfatazlardır ve ATP-bağımlı moleküler şaperonlardır (Garrido, Schmitt et al. 2003). HSP 70 protein grubu, yeni sentezlenen proteinlerin katlanmasında, multiprotein komplekslerinin oluşmasında ve hücre membranlarından proteinlerin taşınmasında ATP-bağımlı moleküler şaperonlar olarak fonksiyon gösterirler. Çeşitli stres durumlarında, strese bağlı ortaya çıkan HSP70 sentezi, stresli hücrelerin artmış konsantrasyonlardaki katlanmamış veya denatüre proteinlerle baş edebilme yeteneklerine katkıda bulunurlar (Zugel and Kaufmann 1999; Garrido, Gurbuxani et al. 2001). HSP 70 ailesi üyeleri polipeptid bağlayıcı olarak hareket ederek, hücrel protein metabolizmasını düzenler (Fan, Lee et al. 2003). HSP 70 apoptotik uyarı, ısı şoku, tümör nekroz faktörü, büyüme faktörü geri çekilmesi, oksidatif stres, kemoterapik ajanlar, seramid ve radyasyondan hücreleri korur. HSP'ler, bütün canlılarda stres durumlarında her hücrenin yaşamasını olumlu etkiler; bu şekilde hücrel homeostazisinde görev alır. HSP'lerin yüksek seviyelerinin, hücrel stres durumlarına karşı hücrenin yenilenmesi için olumlu katkı sağladığı ifade edilmektedir (Aufrecht 2005).

HSP70'in renal iskeminin geri dönüşüne olumlu katkılar yaptığı, dolayısıyla böbrek nakli sonrası iyileşme sürecine faydası olduğu bilinmektedir (Aufrecht 2005). Bu etkinin detayları açık olarak aydınlatılamamış olsa da, bu etkide hücre iskelet yapısının korunmasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Vicencio, Bidmon et al. 2003).

Literatür incelendiğinde HSP 70'in sitoprotektif özelliği; hipoksi, enflamasyon ve oksidatif stresle ilişkisi, hücrel apoptoziste rol oynaması sebebiyle özellikle kardiyovasküler sistem ile birlikte birçok alanda (renal iskemi, yaşlanma, karsinogenezis gibi) rolünün araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (Wang, Chen et al. 2010; Amanvermez, Acar et al. 2012; Gedik, Korkmaz et al. 2012; Eapen, Manocha et al. 2013; Lee, Park et al. 2013; Murphy 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Şekli

Araştırma, prospektif vaka kontrollü bir klinik çalışmadır. Çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun 28.08.2012 tarih ve 2012/22 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

3.2 Olgu seçimi ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya, Eylül 2012 – Mayıs 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Acil Servis'ine başvuran, PE ön tanısı ile tetkik edilen, dışlama kriterleri olmayan hastalar dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onay alındı. Dışlama kriterleri tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1 Çalışma dışı bırakılma kriterleri

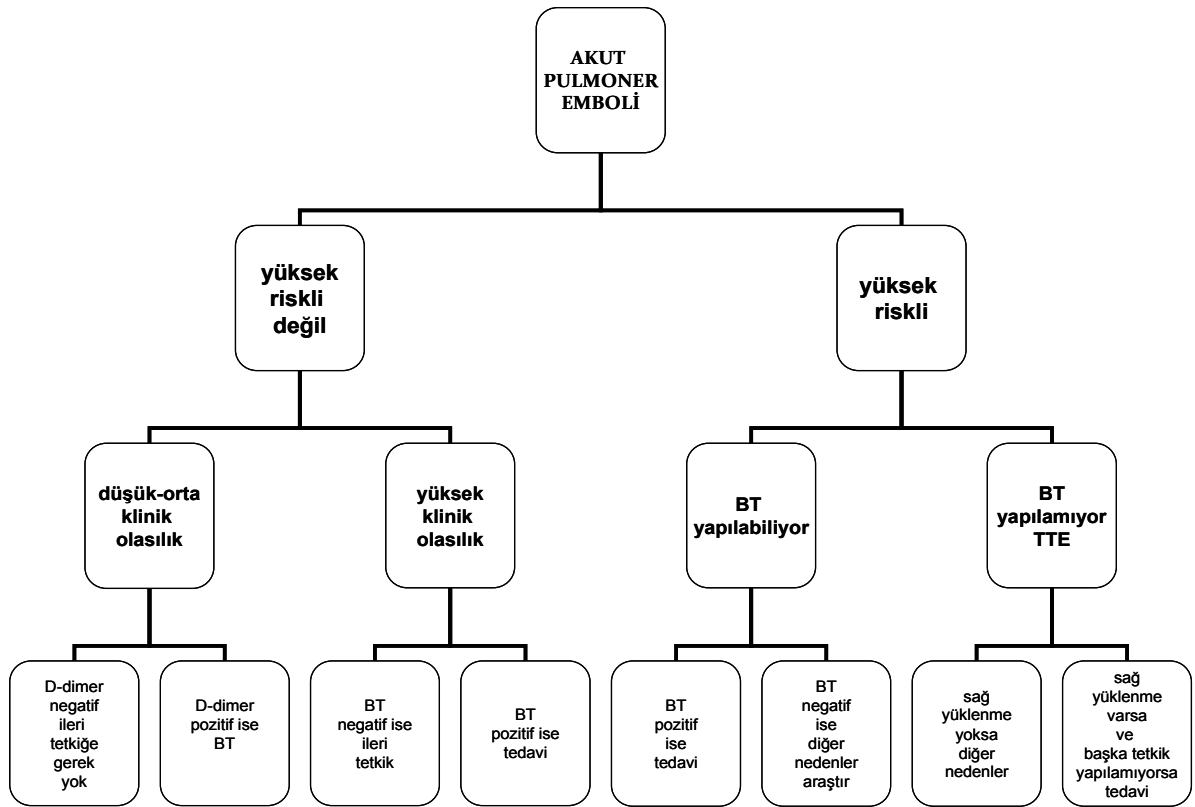
-
- *Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
 - * Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
 - *Kalp yetmezliği olan hastalar
 - * Bilinen genetik pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar
 - * Malignitesi olan hastalar
 - *Akut koroner sendrom tanısı alan hastalar
 - *18 yaşından küçük hastalar
-

Tüm hastalar, demografik özellikleri, komorbid durumları ve PE için majör risk faktörleri yönünden sorgulandı. Çalışmaya katılan tüm hastalara EKG çekilerek, akut PE bulguları açısından değerlendirildi (Tablo 3.2). Akut PE şüphesi olan tüm hastalara, TTE yapıldı ve pulmoner arter basıncı (PAB), triküspit yetmezliği (TY) ve SğV dilatasyonu açısından değerlendirildi.

Tablo 3.2 Elektrokardiyografi bulguları

-
- Sinus taşikardisi
 - Sağ dal bloğu
 - Prekordiyal derivasyonlarda T-inversiyonu
 - S1Q3T3
 - S1Q3
 - Atriyal fibrilasyon
-

Akut PE'den şüphe edilen hastalarda klinik olasılık belirlemede, 3 düzeyli Wells ve Cenevre risk skorlamaları kullanıldı. Klinik olasılık skorları göz önüne alınarak gerekli görülen hastalarda, PE tanısı D-dimer testi ile dışlandı. BT için kontrendikasyon olmayan hastalara, tanının kesinleştirilmesi amacıyla çok kesitli pulmoner BT anjiyografi çekildi. Avrupa Kalp Cemiyeti 2008 Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Klavuz'una (Şekil 3.1) göre BTPA ile PE tanısı alan ve dışlama kriterleri olmayan hastalar PE grubu, PE tanısı dışlanan hastalar kontrol grubu olarak belirlendi. Hastalar yatış süresince takip edildi ve hastane içi mortaliteleri kayıt edildi.



Şekil 3.1 Akut PE'de güncel tanı algoritması (ESC Guidelines 2008)

BT: Bilgisayarlı Tomografi TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

Çok Kesitli Pulmoner BT Anjiyografi

Güncel tanı algoritması izlenerek, hastalara çok kesitli pulmoner BT anjiyografi (Siemens Somatom-Sensation 64 CT scanner) yapıldı. Görüntüleme parametreleri 1.5 mm kesit kalınlığı ile 0.6 mm düzeltme, 100 kV ve 135 mAs'de gerçekleştirildi. Görüntü yakalamaları, intravenöz 100 cc noniyonik iyodize kontrast maddenin otomatik injeksiyon ile 4 ml/s hızda brakial venden verilmesi sonrası, spiral teknikle elde edildi.

Elde edilen filmler, çalışmadan bağımsız bir radyoloji uzmanları tarafından değerlendirildi ve raporlandı. Hastalar, ana pulmoner arterlerde trombus olanlar ve segmenter dallarda trombus olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı.

3.3 Laboratuvar Analizi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan, acil servise başvuru esnasında venöz yoldan 5cc venöz kan örneği alınarak plazma ve serum örnekleri ayrıldı.

3.3.1 Pentraksin 3 Ölçümü

Hastalardan toplanmış olan plazma insan Human Pentraksin 3 örnekleri, Elisa yöntemi ile Hycult Biotech marka, HK347- 02 katalog ve 12350K1212-K lot numaralı Human Pentraksin 3 (Hollanda) Elisa kitleri ile çalışıldı. Yöntemin sentivitesi 78 pg/ml olarak verilmiştir. Çalışma aralığı 78 ila 5000 pg/ml arasındadır. Hastaların kan örnekleri alınır alınmaz EDTA'lı tüplere aktarıldı. Elde edilen örnekler -70°C'de saklandı. Çalışma için yeterli hasta sayısına ulaşıldığında, örnekler çözöldü. Hastaların plazma örnekleri ve standartlar anti- PTX 3 monoklonal antikorlar emdirilmiş kuyucuklara eklendi, 37°C'de 60 dk inkübe edildi. Yıkama ile bağlanmayan PTX 3 uzaklaştırıldı. Ardından biyotin ile işaretlenmiş anti- PTX 3 monoklonal antikorları eklendi. 60 dakika 20-25°C'de inkübasyon ile örneklerdeki PTX 3 ile anti PTX 3 kompleksi oluşması sağlandı. Yıkama ile bağlanmayan anti- PTX 3 uzaklaştırıldı. Daha sonra streptavidin ile kojuge edilmiş horse radish peroksidaz (HRP) immun kompleks oluşturmak üzere eklendi ve inkübasyon sonrası yıkama aşamasında yine bağlanmamış olan HRP-PTX 3 kompleksi uzaklaştırıldı. Daha sonra reaktif solüsyon eklenerek 30°C'de 20-25 dakika reaksiyona girmesi için beklendi. Oluşan çözeltiliye reaksiyonu sonlandırmak için oksalik asid eklendi, sonuç olarak serum örneğindeki PTX 3 miktarı ile orantılı renk oluştu, absorbanslar 450 nm'de ölçöldü. Yedi adet standart PTX 3 değerlerinin absorbansı ile standart eğri çizildi ve serum örneklerinin absorbansları değerlendirilerek PTX 3 düzeyi ng/L biriminde hesaplandı.

3.3.2 Midregional Proadrenomedullin Ölçümü

Hastalardan toplanmış olan serum insan proadrenomedüllin (Pro-ADM) örnekleri Elisa yöntemi ile HANGZHOU EASTBIOPHARM marka Human Proadrenomedullin Elisa kitleri ile çalışıldı (Kat.No : CK-E90192). Yöntemin sensivitesi 2,51 ng/ml, çalışma içi ve çalışmalar arası değişim katsayıları ise sırasıyla %10'dan az ve %12'den az olarak verilmiştir. Çalışma aralığı, 5 ng/ml ile 1500 ng/ml arasındadır. Hastaların kan örnekleri alınır alınmaz, EDTA'lı tüplere aktarıldı. Elde edilen örnekler -80°C'de saklandı. Çalışma için yeterli hasta sayısına ulaşıldığında örnekler çözöldü. Hastaların plazma örnekleri ve

standartlar anti-proADM monoklonal antikorlar emdirilmiş kuyucuklara eklendi, ardından biyotin ile işaretlenmiş anti-proADM monoklonal antikorları eklendi. 60 dakika 37°C’de inkübasyon ile örneklerdeki proADM ile anti proADM kompleksi oluşması sağlandı. Daha sonra streptavidin ile kojuge edilmiş horse radish peroksidaz immun kompleks oluşturmak üzere eklendi ve inkübasyon sonrası yıkama aşamasında bağlanmamış olan HRP-proADM kompleksi uzaklaştırıldı. Daha sonra kromojen solüsyon a ve b eklenerek 37°C’de 10 dakika reaksiyona girmesi için beklendi. Oluşan çözeltiliye reaksiyonu sonlandırmak için asidik solüsyon eklendi. Sonuç olarak serum örneğindeki proADM miktarı ile orantılı renk oluştu, absorbanslar 450 nm’de 15 dk ölçüldü. Yedi standart dilüsyondaki proADM değerlerinin absorbansı ile standart eğri çizildi ve serum örneklerinin absorbansları değerlendirilerek proADM düzeyi ng/L biriminde hesaplandı.

3.3.3. Heat-Shock Protein 70 Ölçümü

Hastalardan toplanmış olan serum Heat-Shock Protein 70 örnekleri, Elisa yöntemi ile HANGZHOU EASTBIOPHARM marka Human Heat Shock Protein 70 Elisa kitleri ile çalışıldı (Kat.No: CK-E11191). Yöntemin sentivitesi 1,02 ng/ml, çalışma içi ve çalışmalar arası değişim katsayıları ise sırasıyla %10’dan az ve %12’den az olarak verilmiştir. Çalışma aralığı, 2 ng/ml ila 600 ng/ml arasındadır. Hastaların serum örnekleri ve standartlar anti-HSP 70 monoklonal antikorlar emdirilmiş kuyucuklara, biyotin ile işaretlenmiş anti-HSP 70 monoklonal antikorları ile beraber eklendi. 60 dakika 37°C’de inkübasyon ile örneklerdeki HSP 70 ile anti-HSP 70 kompleksi oluşması sağlandı. İnkübasyon periyodunun ardından streptavidin ile konjuge edilmiş Horse Radish Peroksidaz katmanla immun kompleks oluşturmak üzere eklendi ve inkübasyon sonrası yıkama aşamasında bağlanmamış olan HRP-HSP 70 kompleksi uzaklaştırıldı. Daha sonra kromojen solüsyon a ve b eklendi ve 37°C’de 10 dakika reaksiyona girmesi için beklendi. Oluşan mavi renkli çözeltiliye reaksiyonu sonlandırmak için, asidik solüsyon eklendi. Sonuç olarak serum örneğindeki HSP 70 miktarı ile orantılı renk oluştu, absorbanslar 450nm’de 10 dakika ölçüldü. Yedi standart dilüsyondaki HSP 70 değerlerinin absorbansı ile standart eğri çizildi ve serum örneklerinin absorbansları değerlendirilerek HSP 70 düzeyi ng/ml biriminde hesaplandı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 15.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı bulgular ortalama \pm standart sapma ve yüzdelerle ifade edildi. Verilerin normal dağılımı (parametrik ya da non-parametrik) *Kolmogrov Smirnov* testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan veriler median \pm çeyrekler arası

aralık olarak ifade edildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında *Student's t test*, non-parametrik verilerin karşılaştırılmasında, *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Demografik özellikler ve komorbid durumlar açısından hasta ve kontrol grupları arasında farkın anlamlı olup olmadığının tesbiti için, *Ki-Kare testi* uygulandı. Korelasyon analizi için *Pearson testi* (non-parametrik değişkenler için) kullanıldı. ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılarak, PTX-3'ün akut PE hastalarında kesim değeri, duyarlılığı, seçiciliği, pozitif ve negatif tahmin değerleri hesaplandı. P değerinin <0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 82 hastanın 44'ü (%53,7) kadın, 38'i (%46,3) erkek idi. PE grubunda, toplam 51 hastanın 28'i (%54,9) kadın, 23'ü (%45,1) erkek; kontrol grubunda ise toplam 31 hastanın 16'sı (%51,6) kadın, 15'i (%48,4) erkek idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). PE grubunda, hastaların yaş ortalaması $59,51\pm 16,70$, kontrol grubunda ise hastaların yaş ortalaması $57,61\pm 15,88$ olup, gruplar yaş açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Vücut kitle indeksi (VKİ)'ne göre her iki grup karşılaştırıldığında; PE grubunda VKİ ortalama değeri $28,81\pm 4,43$, kontrol grubunda VKİ ortalama değeri $27,79\pm 4,46$ idi ve istatistiksel olarak, anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (tablo 4.1).

Tablo 4.1 Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Özellikler	PE grubu (n=51)	Kontrol grubu (n=31)	p
Yaş (ortalama \pm SD),(yıl)	59,51 \pm 16,70	57,61 \pm 15,88	0,613
Cinsiyet	Kadın, n (%)	28 (54,9)	0,772
	Erkek, n (%)	23 (45,1)	
VKİ (kg/m ²) (ortalama \pm SD)	28,81 \pm 4,43	27,79 \pm 4,46	0,321
Koroner arter hastalığı, n (%)	4 (7,8)	6 (19,4)	0,167
Diyabetes mellitus, n (%)	6 (11,8)	6 (19,4)	0,356
Hipertansiyon, n (%)	18 (35,3)	12 (38,7)	0,756
Sigara, n (%)	9 (17,6)	7 (22,6)	0,585
İmmobilizasyon, n (%)	12 (23,5)	2 (6,5)	0,046
Cerrahi, n (%)	15 (29,4)	0	0,001
Geçirilmiş PE/DVT, n (%)	14 (27,5)	0	0,001
OKS-HRT, n (%)	6 (11,8)	0	0,047

VKİ=vücut kitle indeksi, PE=pulmoner emboli, DVT=derin ven trombozu, OKS=oral kontraseptif, HRT=hormon replasman tedavisi

Çalışma grupları, eşlik eden komorbid durumlar (Koroner Arter Hastalığı, Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, sigara) açısından karşılaştırıldığında aralarında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (her bir değişken için $p>0,05$) (Tablo 4.1).

Çalışma gruplarında, PE için saptanan risk faktörleri sırasıyla; yakın zamanda geçirilmiş cerrahi öyküsü (%29,4), geçirilmiş DVT ve/veya PE öyküsü (%27,5), immobilizasyon (%23,5) ve oral kontraseptif (OKS) kullanımı (%11,8) idi. Gruplar risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (her bir değişken için $p<0,05$) (Tablo 4.1).

PE grubunda ortalama kalp hızı $101,61\pm 16,64$; kontrol grubunda ise $87,03\pm 16,83$ idi. Her iki grup ortalama kalp hızı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,001$). Çalışmaya dahil edilen hastaların acil servise ilk başvuru anındaki sistolik kan basıncı ile diastolik kan basıncı ortalama değerleri, PE grubunda sırası ile $109,70\pm 23,65$, $71,98\pm 11,22$; kontrol grubunda ise sırası ile $128,87\pm 19,77$, $78,87\pm 9,54$ tespit edildi. Sistolik ve diastolik kan basıncı ortalama değerleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (sırası ile $p<0,001$, $p<0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Çalışma gruplarının klinik özellikleri

Klinik özellikler	PE grubu (n=51)	Kontrol grubu (n=31)	p
Kalp hızı,(vuru/dk) (ortalama \pm SD)	101,61 \pm 16,64	87,03 \pm 16,83	<0,001
SKB, (mm/Hg), (ortalama \pm SD)	109,70 \pm 23,65	128,87 \pm 19,77	<0,001
DKB,(mm/Hg) (ortalama \pm SD)	71,98 \pm 11,22	78,87 \pm 9,54	0,004
Wells Puanı (medyan:%25-%75)	2 (2-2,5)	1(1-1)	<0,001
Cenevre Puanı (medyan:%25-75)	2 (2-2)	1(1-1)	<0,001
Tekrarlayan PE, n (%)	2 (%3,9)	0	0,524
Hastanede yatış süresi(gün), (ortalama)	7,69 \pm 5,73	2,23 \pm 2,66	<0,001
Mortalite, n (%)	5 (9,8)	1 (3,2)	0,401

SKB=sistolik kan basıncı, DKB=diastolik kan basıncı, PE=pulmoner emboli

Çalışmaya dahil edilen hastaların PE grubunda Wells puanı medyan değeri 2 (2-2,5), Cenevre puanı medyan değeri 2 (2-2) olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise Wells puanı medyan değeri 1 (1-1), Cenevre puanı medyan değeri 1 (1-1) idi. Çalışma grupları arasında klinik olasılık değerlendirme puanlaması (Wells puanlaması, Cenevre puanlaması)'na göre

karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (her biri için $p<0,001$).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan PE grubunda 2 hasta (%3,9), yeni bir PE atağı nedeniyle hastaneye yatırıldı. Kontrol grubunda 30 günlük takip süresince akut PE izlenmedi. Akut PE nedeni ile hastaneye yatan hastaların ortalama yatış süresi $7,69\pm 5,73$ idi. PE sebebiyle hastaneye yatırılan 51 hastanın 5'i (%9,8) kaybedildi (Tablo 4.2).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların EKG bulguları, PE açısından değerlendirildiğinde, PE grubunda %7,8'i, kontrol grubunda ise %29,0'ı normal değerlendirildi. Her iki çalışma grubu normal değerlendirilen EKG açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,001$). PE grubunda en sık görülen EKG bulgusu sinüs taşikardisi (%62,7) idi. PE grubunda saptanan diğer EKG bulguları ise sırası ile S1Q3T3 varlığı (%39,2), prekordiyal derivasyonlarda T inversiyonu (%27,5), S1Q3 (%15,6), sağ dal bloğu (%5,9) ve atrial fibrilasyonu (%3,9). PE grubu ile kontrol grubu EKG bulguları açısından karşılaştırıldığında sinüs taşikardisi, S1Q3T3 ve T inversiyonu için istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilirken (sırası ile $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,05$); diğer EKG bulguları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (her bir değişken için $p>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının EKG bulguları

EKG bulguları	PE grubu (n=51)		Kontrol grubu (n=31)		p
Normal, n (%)	4	7,8	9	29,0	<0,001
Sinüs taşikardisi, n (%)	32	62,7	5	16,1	<0,001
Atriyal fibrilasyon, n (%)	2	3,9	3	9,7	0,361
Prekordiyal derivasyonlarda T inversiyonu, n (%)	14	27,4	2	6,5	0,020
S1Q3T3, n (%)	20	39,2	1	3,2	<0,001
S1Q3, n (%)	8	15,6	0	0	0,021
Sağ dal bloğu, n (%)	3	5,9	0	0	0,286

Ekokardiyografi bulguları

PE grubunda 49 (%96,1) hastada, SğV dilatasyonu vardı. Kontrol grubunda ise 10

(%32,3) hastada, SğV dilatasyonu tespit edildi. SğV dilatasyonu açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$). Çalışma grupları ortalama PAB değerleri açısından karşılaştırıldığında; PE grubunda PAB ortalama değeri $48,98\pm14,41$, kontrol grubunda PAB ortalama değeri $29,19\pm12,15$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 4.4). PE grubu ve kontrol grubu, triküspit yetmezliği açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,001$).

Tablo 4.4 Çalışma gruplarının ekokardiyografi bulguları

Bulgular	PE grubu (n=51)	Kontrol grubu (n=31)	p
SğV dilatasyonu, n,(%)	49 (96,1)	10 (%32,3)	<0,001
PAB (mmHg), (ortalama±SD)	48,98±14,41	29,19±12,15	<0,001
TY (yok), n, (%)	15(39,4)	24(77,4)	<0,001
TY (1. Derece), n, (%)	21(41,2)	3(9,7)	
TY (2. Derece), n, (%)	11(21,6)	4(12,9)	
TY (3. Derece), n, (%)	4(7,8)	0	

Biyokimyasal Belirteçler

PE grubunda, PTX-3 düzeyi medyan değeri 4056,89 pg/ml (2453,61-7469,46) , kontrol grubunda ise PTX-3 düzeyi medyan değeri 1870,12 pg/ml (1408,69-3166,16) olarak tespit edildi.

PE grubunda, MR-proADM düzeyi medyan değeri 72,32 ng/ml (59,65-134,36), kontrol grubunda ise MR-proADM düzeyi medyan değeri 68,88 ng/ml (62,34-82,83) idi.

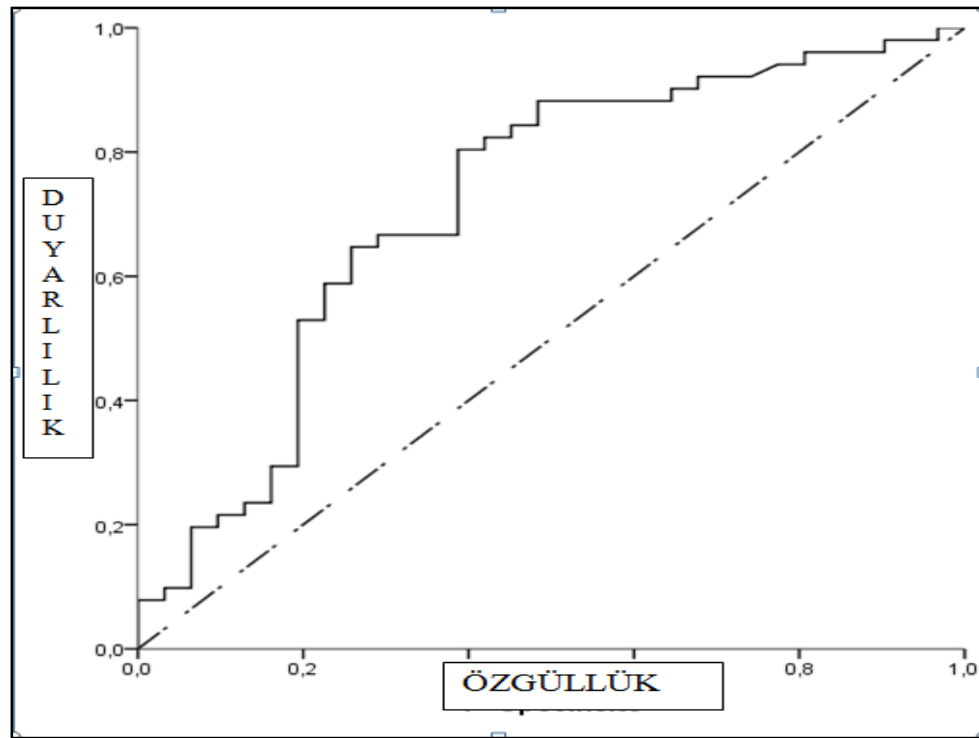
HSP 70 düzeyleri, medyan değerleri ise PE grubunda 11,94 ng/ml (8,33-46,98), kontrol grubunda 13,33 ng/ml (8,75-36,60) olarak saptandı (Tablo 4.4).

PE grubundaki hastaların PTX 3 düzeyleri, kontrol grubundaki hastaların PTX-3 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,001$). MR-proADM ve HSP 70 düzeylerine göre, çalışma grupları arasında karşılaştırma yapıldığında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (her biri için $p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Çalışma gruplarının PTX-3, MR-proADM ve HSP 70 düzeyleri

Biyokimyasal belirteçler	PE grubu (n=51)	Kontrol grubu (n=31)	p
PTX-3 (pg/ml) (medyan:%25-%75)	4056,89 (2453,61-7469,46)	1870,12 (1408,69-3166,16)	0,001
MR-proADM (ng/ml) (medyan:%25-%75)	72,32 (59,65-134,36)	68,88 (62,34-82,83)	0,519
HSP 70 (ng/ml) (medyan:%25-%75)	11,94 (8,33-46,98)	13,33 (8,75-36,60)	0,796

PE tanısı koymada PTX-3 düzeylerinin değerini tespit etmek için çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan 0,717 (0,597-0,837) idi (Şekil 4.1). ROC eğrisi analizinde optimum kesim noktası 2392,58 pg/ml olarak alındığında, PTX-3'ün akut PE tanısında duyarlılığı, %80,4 (71,3-87,9), özgüllüğü %61,3 (46,4-73,6), pozitif tahmin değeri %77,4 (%68,6-86,4), negatif tahmin değeri ise % 65,5 (49,6-78,7) olarak tespit edildi (Tablo 4.6).



Şekil 4.1 Akut PE hastalarında PTX-3 için ROC eğrisi

Tablo 4.6 Akut PE tanısında PTX-3' ün tanısal değeri (2392,58 kesim değerine göre)

Tanısal özellikler	%	%95 Güven Aralığı
Duyarlılık	80,4	71,3-87,9
Özgüllük	61,3	46,4-73,6
Pozitif Tahmin Değeri	77,4	68,6-86,4
Negatif Tahmin Değeri	65,5	49,6-78,7
Tanısal Doğruluk	73,2	61,9-82,5

Tüm hastalar ele alındığında yaş, PAB, hastaların başvuru anındaki sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, kalp hızı ve hastanede ortalama yatış süresi açısından, MR-proADM ve HSP 70 düzeyleri arasında, pozitif bir korelasyon saptanmadı (her bir değişken için $p>0,05$). PTX-3 ile hastanede yatış süresi arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,476$, $p<0,001$). PAB ve PTX-3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0,229$, $p<0,05$). Sadece PE hastaları ele alındığında, MR-proADM ile PAB arasında pozitif ilişki tespit edildi ($r=0,372$, $p=0,007$).

Akut PE tanılı hastalarda çok kesitli BT' de emboli lokalizasyonuna göre PTX-3, MR-ProADM, HSP 70 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (her bir değişken için $p>0,05$). Emboli lokalizasyonuna göre biyobelirteçlerin düzeyi tablo 4.7' da gösterilmiştir.

Tablo 4.7 Akut PE hastalarının BT'de emboli lokalizasyonuna göre PTX-3, MR-proADM ve HSP 70 düzeyleri

Biyokimyasal belirteçler	Ana pulmoner arterlerde emboli n=30	Segmenter-subsegmenter arterlerde emboli n= 21	p
PTX-3 (pg/ml) (medyan:%25-75)	4196,61 (2468,26-8370,23)	3018,96 (2163,08-6251,90)	0,339
MR-proADM (ng/ml) (medyan:%25-75)	70,82 (56,01-151,81)	72,75 (61,27-99,12)	0,836
HSP 70 (medyan:%25-75)	12,20 (7,64-52,46)	10,56 (7,22-35,33)	0,444

Akut PE tanılı 51 hastadan 5 (%9,8) hasta, hastanede yatariken kaybedildi. PE grubunda yaşıyan hastalarla, kaybedilen hastalar PTX-3, MR-proADM ve HSP 70 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (her bir değişken için $p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Mortalite ile biyokimyasal belirteçlerin karşılaştırılması

Biyokimyasal belirteçler	Yaşayanlar (n=46)	Vefat edenler (n=5)*	p
PTX-3 (pg/ml) (medyan:%25-75)	3727,54 (2445,29-6389,31)	4321,36 (3073,85-14582,31)	0,569
MR-proADM (ng/ml) (medyan:%25-75)	70,82 (59,44-131,99)	106,85 (72,75-107,56)	0,477
HSP 70 (medyan:%25-75)	11,67 (8,06-51,36)	18,61 (9,44-31,89)	0,912

*Hastanede yatış süresi içinde vefat eden hastalar alınmıştır.

5.TARTIŞMA

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arter ve/veya dallarının genellikle derin bacak venlerinden kaynaklanan trombüle tıkanmasının neden olduğu klinik tablodur. Tanı konulmasındaki güçlükler ve tanıdaki gecikmelerden dolayı mortalitesi oldukça yüksek seyretmektedir. Prospektif kohort çalışmalarına göre, PE için akut olgularda ölüm oranı % 7 ile 11 arasında değişmektedir (Kearon 2003). Hastane içi ölümlerin ise % 10'unun sebebi PE olduğu bildirilmektedir (Cushman 2007). Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz hastane içi mortalite oranı % 9,8' dir.

PE' ye zemin hazırlayan etmenler arasında, bazı faktörler kadınlara özgü olsa da epidemiyolojik çalışmalar PE insidansının, kadın ve erkeklerde benzer olduğunu ve yaş ile birlikte arttığını göstermiştir (Seligsohn and Lubetsky 2001). Akut PE için yaş ortalamasının 62 olduğu ve hastaların %65'nin 60 yaş üstü olduğu bildirilmektedir. (Hansson, Welin et al. 1997). Bizim çalışmamızda da, özel bir seçim yapılmamasına rağmen, PE grubunda kadın ve erkek (sırası ile %54,9, %45,1) oranı benzerdi. Akut PE hastalarının yaş ortalaması 59,51 bulunmuş ve bu hastaların % 63'ünün 60 yaşın üzerinde olduğu görülmüştür. Çalışmamızın grupları, demografik özellikleri ve eşlik eden komorbid durumlar açısından değerlendirildiğinde, grupların benzer özelliklere sahip olduğu görüldü.

PE'de tanı öncelikle klinik şüpheye dayanır. Bu açıdan klinik semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının yanında, PE için zemin hazırlayan risk faktörleri yardımcı olabilir. Çalışmamızda akut PE için en sık rastlanan kazanılmış risk faktörü geçirilmiş cerrahi öyküsü (%29,4) idi. Yaş dışlandıktan sonra geçirilmiş majör cerrahi girişimin, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörü olduğu bildirilmektedir (Cushman 2007). Çalışmamıza dahil edilen akut PE hastalarında risk faktörleri, PE grubunda belirgin ölçüde farklıydı. Ancak PE, bilinen bir risk faktörü olmadan da ortaya çıkabilir. ICOPER çalışmasında, zemin hazırlayan herhangi bir faktör olmadan ortaya çıkan akut PE hastalarının oranı, %20 olarak rapor edilmiştir (Goldhaber, Visani et al. 1999). Bizim çalışmamızda bilinen bir nedene bağlı olmayan PE oranı %17,64 olarak tespit edilmiştir.

PE'de saptanan EKG bulguları tek başına tanı koydurucu değildir. EKG'de saptanan bu bulgular, sadece tanı olasılığını ortaya koymaktadır (Brown and Hogg 2005). PE' de en sık görülen EKG bulgusu, sinüs taşikardisidir (Rodger, Makropoulos et al. 2000). Sağ ventrikül sistolik basıncı 40 mmHg'yı aşmaya başladığında, EKG' de prekordiyal derivasyonlarda T dalgası negatifliği, inkomplet veya komplet sağ dal bloğu

ve S1Q3T3 gibi daha seçici bulgular görülmeye başlar (Mattu, Goyal et al. 2007). Nielsen ve arkadaşları, 87 akut PE hastası ile yaptıkları çalışmada EKG’de sağ yüklenme bulgularının (RBBB, S₁Q₃T₃, prekordiyal derivasyonlarda T dalga negatifliği, sağ aks), %82 ile en sık bulgu olduğunu rapor etmişlerdir (Nielsen, Lund et al. 1989). Yine de bu bulgular, PE’nin ağır biçimleriyle ilgilidir ve herhangi bir nedene bağlı SğV yüklenmesinde de görülebilir (Torbicki, Perrier et al. 2008). Çalışmamızda PE hastalarında en sık görülen EKG bulgusu sinüs taşikardisi (%62,7) idi. Diğer EKG bulguları ise sırası ile S1Q3T3 varlığı (%39,2), prekordiyal derivasyonlarda T inversiyonu (%27,5), S1Q3 (%15,6), sağ dal bloğu (%5,9) ve atrial fibrilasyon (%3,9) olarak tespit edildi. EKG bulguları PE grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. PE hastaların % 7,8’inde ise EKG normaldi. Rodger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, EKG bulguları ayrıntılı değerlendirilmiş, bu çalışmada da en sık EKG bulgusunun taşikardi olduğu (%42,2), atriyal fibrilasyonun %4,4 oranında izlendiği gösterilmiştir, %9 hastada EKG normal olarak değerlendirilmiştir (Rodger, Makropoulos et al. 2000).

PE nedeniyle ölen hastaların çoğunda PE’den şüphelenilmemekte, buna karşın PE tanısı ile değerlendirmeye alınan olgularda ise PE saptanmamaktadır. Amerika’da tüm PE olgularının ancak % 30’una tanı konularak tedavi edildiği bildirilmektedir (Morgenthaler and Ryu 1995). Şüphe edilen hastalarda D-dimer’den, kompresyon ultrasonografi ve BTPA’ya uzanan geniş tanısal algoritmalar bulunmaktadır. Yaygın bir tarama aracı olarak kullanılsa da PE için D-Dimer duyarlı ancak özgül bir tanı aracı değildir. Bu nedenle tanısal doğruluğu yüksek, yeni biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır. Tanıda yüksek özgüllüğe sahip biyobelirteçler, klinisyene erken risk sınıflandırılması yapabilmeyi ve uygun tedaviyi başlama olanağı sağlar. Biz bu çalışmamızda, akut PE’de önemli olabilecek yeni biyokimyasal belirteçlerden PTX-3, MR-pro ADM ve Hsp 70’in PE ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

PTX-3, vasküler enflamasyonun yeni bir biyokimyasal belirteci olarak dikkat çekmektedir. Vasküler duvarda ve aterosklerotik plaklarda yer alan monositler, makrofajlar, endotel hücreler, fibroblastlar ve epitelyal hücrelerde lokalize olarak bulunur (Bottazzi, Doni et al. 2010). Bu yüzden vasküler duvarın aterosklerotik değişiklikleri ve enflamasyonunda potansiyel özgül bir biyokimyasal belirteç olarak değerlendirilmektedir. (Peri, Inrona et al. 2000; Kaess and Vasan 2011). Bazı çalışmalar artmış serum PTX-3 seviyelerinin, karasız anjina pectoris (Matsui, Ishii et al. 2010), ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (Peri, Inrona et

al. 2000), kalp yetmezliği ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla (Latini, Gullestad et al. 2012) ilişkili olduğu göstermişlerdir.

Büyükkaya ve arkadaşlarının yaptığı yeni bir çalışmada kardiyak sendrom X (koroner arter hastalığı olmaksızın angina benzeri göğüs ağrısı ve kardiyak stres teste pozitif cevabın bulunduğu klinik bir durum)'lu hastalarda, PTX-3 seviyeleri araştırılmıştır. 82 kişinin (41 vaka, 41 kontrol grubu) dahil edildiği çalışmada, PTX-3 düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada serum PTX-3 seviyelerinin, CRP seviyeleri ile zayıf korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (Buyukkaya, Karakas et al. 2013). CRP, IL-6' ya yanıt olarak karaciğerde üretilirken, PTX-3 ise IL-1 varlığında immün ve inflamatuvar hücrelerde üretilir. PTX-3, CRP' den ligand bağlama ve immün fonksiyonu yönünden farklılık gösterir (Garlanda, Bottazzi et al. 2005). Bu yüzden CRP' ye göre kardiyovasküler hastalıklarda daha özgül ve duyarlı bir enflamasyon belirteci olarak, PTX-3 önerilmektedir (Varol 2013).

Akut PE hastaları ile PE dışlanan hastalardan oluşan kontrol grubunu, plazma PTX-3 düzeyleri yönünden karşılaştırdığımız bu çalışmada, plazma PTX-3 düzeylerini akut PE hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulduk.

Peri ve arkadaşları, akut miyokard infarktüs'lü hastalarda (n=37) yaptıkları bir çalışmada, semptomların başlangıcının ilk 3 saati içerisinde, PTX-3 plazma seviyelerinin arttığını, 7,5 saatte en yüksek seviyeye ulaştığını, 3 gün sonra ise normal seviyelere döndüğünü gözlemlemişlerdir (Peri, Inrona et al. 2000).

Üstündağ M ve arkadaşları, acil servise ani başlayan göğüs ağrısı şikayetiyle, ağrının başlangıcından itibaren, ilk 6 saatte başvuran, ardışık 83 hasta çalışmaya almışlar. Akut koroner sendrom (AKS) tanısı alanlar hasta grubu (n=70), kalp dışı bir nedene bağlı göğüs ağrısı tanısı alanlar kontrol grubu (n=13) olarak seçilmiş. PTX-3 ortalama serum konsantrasyonları, kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuş. AKS hastaları için ilk altı saatte PTX-3 duyarlılığı %98.5 ve özgüllüğü %92.3 olarak tespit edilmiş. Bu bulgulara göre, acil servise göğüs ağrısı ile gelen hastalarda, ilk 6 saat içinde kardiyak belirteçleri özgüllük ve duyarlılıkla birlikte değerlendirildiğinde acil servis hekimine, AKS tanısında en faydalı biyokimyasal belirtecin, PTX-3 olduğu sonucuna varmışlardır (Ustundag, Orak et al. 2011).

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan acil servis başvurusu esnasında, PTX-3 düzeyleri için kan örneği alınmıştır. Bu açıdan bir gecikme olmamıştır. PE'nin görece az rastlanan bir hastalık olması ve geniş bir klinik sunuma sahip olması sebebiyle, PE semptomlarının başlaması açısından erken ve geç dönemde başvuran hastalar olarak

çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamıza acil servise başvuran, BTPA' de PE saptanan, dışlama kriterleri bulunmayan, tüm hastalar dahil edilmiştir. Bu durum PTX-3 için çalışmamızın sınırlılığını oluşturmaktadır. PTX-3'ün hastalığın erken saatlerinde yükseldiği, ardından pik yapıp hızla dolaşımdan uzaklaştığı ve yaklaşık 3-5 günde normale döndüğü başka çalışmalarda da rapor edilmiştir (Peri, Introna et al. 2000; Mauri, Coppadoro et al. 2008). PTX-3'ün hastalığın erken döneminde yükseldiği göz önüne alındığında, sadece erken dönemde başvuran PE hastalarında, PE'yi daha yüksek tanısal doğrulukla tespit edebileceğini düşünmekteyiz.

PE hastalarının tedavi seçiminde ve prognozunu belirlemede hemodinamik instabilite ve SğV dilatasyonu önemli göstergelerdir. Bu açıdan TTE, akut PE tanısı konulmuş olan hastaların risk sınıflamasında önemli bir role sahiptir ve SğV basınç yüklenmesi-disfonksiyonu hakkında bilgi veren bir görüntüleme yöntemidir. Akut PE' de SğV dilatasyonu ve hipokinezisi, SğV'e doğru paradoksik interventriküler septum hareketi, TY ve pulmoner hipertansiyon ekokardiyografik olarak saptanabilir (Goldhaber 2002). Bizim çalışmamızda SğV dilatasyonu, PAB ve TY açısından PE saptanan hastalarda, PE saptanmayan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Bununla birlikte yapılan çalışmalar normal ekokardiyografi bulgularının PE'yi dışlamadığını göstermektedir (Torbicki, Perrier et al. 2008).

Yuichi T ve arkadaşları pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)'da, lokal inflamatuvar belirteç olarak PTX-3 düzeylerini araştırmışlar. Çalışmaya 50 PAH' lı hasta ve 100 sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu dahil edilmiş. PTX-3 düzeyleri Elisa testi ile çalışılmış. PAH'lı hastalarda, PAB ortalama değeri $37,4\pm 1,6$ tespit edilmiş. PAH'lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla, PTX-3 düzeylerinin önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmış (Tamura, Ono et al. 2012). Bizim çalışmamızda da akut PE hastalarında PAB ortalama değeri $48,98\pm 14,41$ mmHg olarak tespit edilmiş ve PTX-3 ile PAB arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Birçok çalışma vasküler hastalığı olanlarda, artan mortalitenin PTX-3 düzeyleri ile bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır (Latini, Maggioni et al. 2004; Suzuki, Takeishi et al. 2008). Latini R ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, miyokard infarktüsü hastalarda yüksek PTX-3 düzeylerinin ($<10,73$ ng/ml) ,3 aylık mortalite artışı ile bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir (Latini, Maggioni et al. 2004). Tong M ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, tüm nedenlere bağlı mortalite artışı ile yüksek PTX-3 düzeyleri arasında ilişki olduğu ifade edilmektedir (Tong, Carrero et al. 2007).

Wi-Sun R ve arkadaşları, iskemik inmeli hastalarda, PTX-3'ün uzun dönem mortalite açısından prognostik belirteç olduğunu ileri sürdükleri çalışmada, 376 iskemik inmeli hastada, uzun dönem mortalite ile PTX-3 arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Uzun dönem mortalitede PTX-3 seviyelerinin, kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun altında yatan muhtemel sebebin, PTX-3 ile ateroskleroz arasında ilişkiden kaynaklanabileceğini, ancak temel sebebin henüz ortaya konulamadığını belirtmişlerdir (Ryu, Kim et al. 2012).

Araştırmamızda tüm hastalar ele alındığında, PTX-3 düzeyleri ile hastanede yatış süresi açısından pozitif ilişki tespit edilmiştir. Ancak sadece PE hastaları ele alındığında PTX-3 düzeyleri ile hastane yatış süresi arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ayrıca PTX-3 düzeyleri ile mortalite arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın diğer bir sınırlılığı ise BTPA' de PE saptanan hastalar çalışmaya dahil edildiğinden, hastaların çoğunluğu hemodinamik olarak stabil submasif PE olguları olmuştur. Masif akut PE hastalarının klinik durumu çok kesitli pulmoner BT çekilmesine olanak sağlamadığından, masif PE vakalarının sayısı çalışmada oldukça sınırlı kalmıştır. Çalışmamızın akut PE hastalarında, hastane içi mortalite sadece 5 (%9,8) olgudur ve çalışma uzun dönem mortalite araştırmak üzere dizayn edilmemiştir. Bu nedenlerden dolayı, literatür çalışmaları da dikkate alındığında PTX-3 seviyelerinin, PE için prognostik bir biyokimyasal belirteç olabileceğini; bu konuda yapılacak geniş kapsamlı çalışmaları hak ettiğini düşünmekteyiz.

Adrenomedullin, vazodilatatör etkili güçlü bir peptiddir. Vasküler endotelial doku ve düz kas hücrelerinde sentezlenerek buradan salınır (Jougasaki and Burnett 2000). Dolaşımdaki ADM'nin yarı ömrü kısa, plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek ve %85'inin inaktif prekürsörler halinde bulunması nedeniyle klinik çalışmalarda daha kararlı ve ölçümü kolay bir prekürsörü olan MR-proADM kullanılmaktadır (Morgenthaler, Struck et al. 2005). MR-proADM'nin septik şok, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, hipertansiyon gibi birçok hastalıkta serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. (Jougasaki, Rodeheffer et al. 1996; Nishio, Akai et al. 1997). Özellikle kardiyak outputda artış, GFR üzerine etkileri ve natriüretik etkisi (Kitamura, Kangawa et al. 2002), yanında, vazodilatasyon ve hipotansif etkisi gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olmasından dolayı kardiyovasküler araştırmalar açısından ilgi odağı haline gelmiştir.

Miyao ve arkadaşları ile Kobayashi ve arkadaşlarının yaptığı 2 ayrı çalışmada, MI'da plazma ADM seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. (Miyao, Nishikimi et al. 1998;

Ly, Wu et al. 2013). Haaf P ve arkadaşlarının yaptığı uluslararası ve çok merkezli bir çalışmada ise acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda MR-proADM'nin tanısal ve prognostik değeri araştırılmış. 1179 göğüs ağrılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada miyokard infarktüsü için MR-proADM'nin diagnostik bir biyokimyasal belirteç olmadığı; daha ziyade mortalite açısından önemli bir biyokimyasal belirteç olduğu görüşü belirtilmiştir. (Haaf, Twerenbold et al. 2012).

Kristen E ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise 50 biyokimyasal belirtecin PE'de tanısal değerini araştırmışlar. PE tanılı 304 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Aralarında ADM'inde bulunduğu 50 biyobelirteç içinde sadece D-dimer, CRP ve myeloperoksidazın PE tanısı için bir biyokimyasal belirteç olabileceği sunucuna varmışlardır (Nordenholz, Mitchell et al. 2008). Bu çalışmaya göre MR-proADM tanısal bir belirteç olarak görülmemiştir.

MR-proADM düzeylerinin akut PE' de tanısal değerini araştırdığımız çalışmamızda, PE hastalarında MR-proADM düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. PE'de MR-proADM'nin tanısal değerinin araştırıldığı çalışmalar sınırlı olmakla birlikte çalışmamız ulaşabildiğimiz literatürü destekler niteliktedir. Güncel literatüre bakıldığında, MR-proADM'nin tanısal bir biyokimyasal belirteç olmasından ziyade prognostik bir belirteç olarak araştırıldığı ve önerildiği görülmektedir.

Yamamoto ve arkadaşlarının 15 mitral stenozlu hastada yaptığı bir çalışmada PAB, pulmoner arteriyel wedge basınç (PAWB) ve sol atrial basınç ile plazma adrenomedullin seviyeleri arasında önemli bir ilişki tespit etmişler. Aynı çalışmada sağ atrium ve periferal ven plazma ADM seviyeleri sol atrioma oranla daha yüksek olarak bulunmuştur (Yamamoto, Ikeda et al. 1998). Pinto A ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada, pulmoner arterler üzerine ADM ve kalsitonin gen bağlantılı peptid (KGBP)'in vazodilatatör etkileri araştırılmış. Guinea-pig'lerde yapılan bu çalışmada, ADM'nin vazodilatatör etkisi KGBP'ye göre daha düşük bulunmasına karşın her ikisinin de güçlü pulmoner vazodilatatör olduğu sonucuna varmışlardır (Pinto, Sekizawa et al. 1996). Bu iki ayrı çalışma ile gösterilen; ADM'nin sistemik konsantrasyonlarının PAB ve PVD ile pozitif ilişkisi, bu molekülün PAB ve PVD üzerine düzenleyici rolü olduğunu düşündürmektedir (Nishio, Akai et al. 1997; Yamamoto, Ikeda et al. 1998). Ancak PE'deki gerçek rolü henüz açıklanmamıştır (Stratmann and Gregory 2003). Çalışmamızda da MR-proADM ve PAB arasında, pulmoner emboli grubunda pozitif ilişki tespit edilmiştir.

Philipp S ve arkadaşları akut koroner sendrom'lu hastalarda MR-proADM'nin prognozla ilişkisini araştırmışlar. Çalışmaya 2240 hasta prospektif olarak dahil edilmiş. Takip süresi boyunca (ortalama 1,6 yıl), MR-proADM'nin ölümcül ve ölümcül olmayan olaylar üzerindeki prognostik etkisi değerlendirilmiştir (Wild, Schnabel et al. 2012). Stabil anjina pectoris (SAP) tanılı 1355 hasta ve 885 akut koroner sendrom tanılı hasta tespit edilmiş. SAP tanısı alan hastalar AKS tanısı alan hastalarla karşılaştırıldığında plazma proADM konsantrasyonlarını AKS tanılı hastalarda daha yüksek bulmuşlardır (0,53'e 0,55nmol/lit, p=0,006). MR-proADM'nin yaş, prevelant multivesel disese, DM, HT, CRP, GFR ile ilişkisi olduğunu gözlemlemiştirlerdir (p<0,0005). Başka bir çalışmada da dolaşımda artan ADM konsantrasyonları MI'lı hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili olduğu ve iskemik sol ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda kalp yetmezliği ve mortalite açısından bağımsız bir belirteç olduğu ifade edilmektedir (Richards, Doughty et al. 2001). Çalışma sunucunda MR-proADM'nin septomatik koroner hastalığı olan hastalarda ileri kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir belirteç olduğu önerilmiştir.

Son zamanlarda yapılan BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) çalışmasında acil servise başvuran ve şikayetleri arasında akut solunum sıkıntısı olan hastalarda, primer sonlanım noktası 90 günlük mortalite alındığında, MR-proADM, Brain Natriüretik Peptid (BNP) ile karşılaştırılmış, 90 günlük mortaliteyi göstermede MR-proADM % 73 (%95 GA) doğruluk oranına sahip iken, BNP'de % 62 bulunmuştur. Aynı çalışmada yapılan troponin yükselmesi, yaş, cinsiyet, kreatinin gibi faktörler ayarlandığında yapılan çok değişkenli Cox orantısal risk analizinde BNP bağımsız bir prognostik değer ifade etmezken, MR-proADM' nin bağımsız bir prognostik değer olduğu izlenmiştir. Bu çalışmada acil servise akut dispne ile başvuran 1641 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastalar %34,6 (n=568)'i akut KY'i, %12,2 (n=201)'i KOAH, %7'si astım (n=130), %6,8 (n=112) pnömoni, %6,5 (n=106) orjini bilinmeyen göğüs ağrısı, %3,7 (N=61) bronşit, %3,4(n=55) aritmi, %2,4(n=39) AKS, %2,3(n=38) PE, %1,6(n=27) grip, %18,5 (n=304) diğer olarak gruplandırılmış. Kalp yetmezliği dışlandığında özellikle KOAH, pnömoni ve PE'de 90 günlük mortaliteyi göstermede MR-proADM'nin önemli bir biyokimyasal belirteç olduğunu belirtmişlerdir. Nefes darlığı gibi akut PE semptom ve bulguları ile acil servise başvuran 82 hastada MR-proADM ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda kalp yetmezliği ve AKS tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm hastalar ele alındığında hastane içi mortalitede MR-proADM anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca akut PE hastaları ele alındığında yine hastane içi mortalite açısından Mr-proADM

anlamli bulunmamıştır. Çalışmamıza sadece 82 hasta dahil edilmiştir ve tek merkezli bir çalışmadır. Tüm hastalar ele alındığında kaybedilen hastaların oranı % 7,3 (n=6)' dır. Bu durum dikkate alındığında çok merkezli ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Çeşitli stres durumlarında, strese bağlı ortaya çıkan HSP 70 sentezi, stresli hücrelerin artmış konsantrasyonlardaki katlanmamış veya denatüre proteinlerle baş edebilme yeteneklerine katkıda bulunurlar (Zugel and Kaufmann 1999; Garrido, Gurbuxani et al. 2001). HSP 70'in sitoprotektif özelliği; hipoksi, inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkisi, hücrel apoptozisde rol oynaması sebebiyle özellikle kardiyovasküler sistem ile birlikte birçok alanda (renal iskemi, yaşlanma, karsinogenezis gibi) rolünün araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (Wang, Chen et al. 2010; Amanvermez, Acar et al. 2012; Gedik, Korkmaz et al. 2012; Eapen, Manocha et al. 2013; Lee, Park et al. 2013; Murphy 2013) .

Perfüze iskemik rat kalpleriyle yapılan çalışmalarda iç mitokondriyal membrandan sitoplazmaya kadar connexin 43 (Rodriguez-Sinovas, Boengler et al. 2006) ve protein-kinaz C epsilon (Budac, Churchill et al. 2010) transportunun özellikle HSP 90 tarafından tetiklendiği ve bu yüzden myokardiyumu koruduğunu göstermiştir. Rat kalplerinde tekrarlayan uyarıların HSP 90 düzeylerini arttırmadığı, fakat HSP 70 salınımını artırdığı tespit edilmiştir (Tetievsky, Cohen et al. 2008).

Dybdahl ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada MI sonrası HSP 70'in dolaşımına hızlı bir şekilde salındığını ve iskemik hasara karşı hücreleri koruduğunu belirtmişlerdir (Dybdahl, Slordahl et al. 2005). Valen ve arkadaşları kararsız anjinalı hastaların atrial dokusunda HSP 70 seviyelerinin arttığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada HSP 70'in WBC ve hsCRP'hen daha diagnostik bir değer taşıdığını ifade etmişlerdir.

Amanvermez ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise ortalama HSP 70 seviyeleri MI' lı hastalarda SAP'lı hastalara göre yüksek tespit edilmiştir (r:0,824, p<0,001). Birçok biyokimyasal belirteçle beraber HSP 70 ve hsCRP akut koroner sendrom'un risk belirteci olarak öne sürülmüştür (Futterman and Lemberg 2002; Dybdahl, Slordahl et al. 2005).

HSP'ler apoptozise karşı hücreleri koruduğu belirtilmektedir (Calderwood, Mambula et al. 2007). HSP 70'in kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi miyokard hasarının bir belirteci olarak gösterilse de pulmoner emboli hastalarında tanısız ve prognostik değeri bilinmemektedir.

PE'de, HSP 70 düzeylerinin tanısal değerini araştırdığımız çalışmamızda HSP 70 düzeyleri anlamlı bulunmamıştır. Xiaomin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AMI'lı 291 hastada plazma HSP 70 seviyelerini araştırmışlar. Yüksek Hsp düzeylerinin AMI'lı hastalarda semptomların başlangıcından ilk 7 gün içerisinde HSP 70 seviyelerinin hızlı bir şekilde düştüğünü ortaya koymuşlardır (Zhang, Xu et al. 2010). HSP 70'in dolaşıma hızlı bir şekilde salındığı ve dolaşımdan hızlı bir şekilde temizlendiği ve yaklaşık olarak yarılanma ömrünün 18 saat olduğu belirtilmektedir (Gerner, Vejda et al. 2002). HSP 70'in kısa yarı ömrü ve çalışmamıza dahil edilen PE hastalarının çoğunluğunun submasif PE hastalarından oluştuğu düşünüldüğünde; başlangıç semptom sürelerine göre HSP 70 düzeylerinin değerlendirilmesinin daha doğru olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca kontrol grubunu oluşturan hastalıklarda da hipoksi, inflamasyon ve oksidatif stresin rol oynayabileceği ve HSP 70'in bu hastalıklarda da artması teorik olarak mümkün olduğundan HSP 70 düzeyleri PE grubunda anlamlı olarak bulunmamış olabilir.

Çalışmamızda tüm hasta grupları ele alındığında HSP 70 düzeyleri ile hastane içi mortalite arasında ilişki bulunmamakla birlikte; sadece PE hastaları ele alındığında da HSP 70 düzeyleri ile hastane içi mortalite arasında ilişki bulunmamıştır.

6. SONUÇ

1) Akut PE hastalarında PTX-3 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca akut PE hastalarında, PAB ile PTX-3 düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu veriler ışığında PTX-3, akut PE hastalarının tanısında ve risk belirlenmesinde önemli bir biyokimyasal belirteç olabilir. Bunun geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

2) MR-proADM düzeyleri akut PE hastalarında, PE dışlanan hastalardan oluşan kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı özellik taşımamaktadır. Akut PE hastalarında, hastane içi mortaliteyi öngördürmesi açısından da MR-proADM anlamlı bulunmamıştır. Ancak akut PE hastalarında MR-proADM düzeyleri ile PAB arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu nedenle MR-proADM'nin akut PE'de risk belirlenmesi ve uzun dönem mortalitede değerli bir biyokimyasal belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

3) Çalışmamızda, akut PE hastalarında HSP 70 düzeyleri, PE tanısı ve erken mortalite değerlendirilmesinde önemli bir biyokimyasal belirteç olarak görülmemektedir. Bu açıdan kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- (1990). "Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators." *JAMA* **263**(20): 2753-2759.
- Adlbrecht, C., M. Hulsmann, et al. (2009). "Prognostic value of plasma midregional pro-adrenomedullin and C-terminal-pro-endothelin-1 in chronic heart failure outpatients." *Eur J Heart Fail* **11**(4): 361-366.
- Alikhan, R., F. Peters, et al. (2004). "Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review." *J Clin Pathol* **57**(12): 1254-1257.
- Amanvermez, R., E. Acar, et al. (2012). "Hsp 70, hsCRP and oxidative stress in patients with acute coronary syndromes." *Bosn J Basic Med Sci* **12**(2): 102-107.
- Anderson, F. A., Jr. and F. A. Spencer (2003). "Risk factors for venous thromboembolism." *Circulation* **107**(23 Suppl 1): I9-16.
- Anderson, F. A., Jr., H. B. Wheeler, et al. (1991). "A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study." *Arch Intern Med* **151**(5): 933-938.
- Aufricht, C. (2005). "Heat-shock protein 70: molecular supertool?" *Pediatr Nephrol* **20**(6): 707-713.
- Bottazzi, B., A. Doni, et al. (2010). "An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm." *Annu Rev Immunol* **28**: 157-183.
- Bottazzi, B., C. Garlanda, et al. (2006). "Pentraxins as a key component of innate immunity." *Curr Opin Immunol* **18**(1): 10-15.
- Brown, G. and K. Hogg (2005). "Best evidence topic report. Diagnostic utility of electrocardiogram for diagnosing pulmonary embolism." *Emerg Med J* **22**(10): 729-730.
- Budas, G. R., E. N. Churchill, et al. (2010). "Mitochondrial import of PKCepsilon is mediated by HSP90: a role in cardioprotection from ischaemia and reperfusion injury." *Cardiovasc Res* **88**(1): 83-92.
- Buyukkaya, E., M. F. Karakas, et al. (2013). "The serum pentraxin-3 is elevated in patients with cardiac syndrome X." *Turk Kardiyol Dern Ars* **41**(4): 290-295.
- Calderwood, S. K., S. S. Mambula, et al. (2007). "Extracellular heat shock proteins in cell signaling and immunity." *Ann N Y Acad Sci* **1113**: 28-39.
- Christ-Crain, M., N. G. Morgenthaler, et al. (2005). "Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study." *Crit Care* **9**(6): R816-824.
- Cook, D. N., D. S. Pisetsky, et al. (2004). "Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease." *Nat Immunol* **5**(10): 975-979.
- Cornell, T. T. and T. P. Shanley (2005). "Signal transduction overview." *Crit Care Med* **33**(12 Suppl): S410-413.
- Cushman, M. (2007). "Epidemiology and risk factors for venous thrombosis." *Semin Hematol* **44**(2): 62-69.
- Dalen, J. E. (2002). "Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis." *Chest* **122**(4): 1440-1456.
- Daniel, K. R., D. M. Courtney, et al. (2001). "Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG." *Chest* **120**(2): 474-481.
- Davidson, B. L. and M. J. Lacrampe (2010). "Why can't magnetic resonance imaging reliably diagnose pulmonary embolism?" *Ann Intern Med* **152**(7): 467-468.

- Di Nisio, M., A. Squizzato, et al. (2007). "Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review." *J Thromb Haemost* **5**(2): 296-304.
- Doggen, C. J., N. L. Smith, et al. (2004). "Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **24**(10): 1970-1975.
- Dybdahl, B., S. A. Slordahl, et al. (2005). "Myocardial ischaemia and the inflammatory response: release of heat shock protein 70 after myocardial infarction." *Heart* **91**(3): 299-304.
- Eapen, D. J., P. Manocha, et al. (2013). "Aggregate Risk Score Based on Markers of Inflammation, Cell Stress, and Coagulation is an Independent Predictor of Adverse Cardiovascular Outcomes." *J Am Coll Cardiol*.
- Elias, A., D. Colombier, et al. (2004). "Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism." *Thromb Haemost* **91**(1): 187-195.
- Fan, C. Y., S. Lee, et al. (2003). "Mechanisms for regulation of Hsp70 function by Hsp40." *Cell Stress Chaperones* **8**(4): 309-316.
- Futterman, L. G. and L. Lemberg (2002). "High-sensitivity C-reactive protein is the most effective prognostic measurement of acute coronary events." *Am J Crit Care* **11**(5): 482-486.
- Garlanda, C., B. Bottazzi, et al. (2005). "Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility." *Annu Rev Immunol* **23**: 337-366.
- Garrido, C., S. Gurbuxani, et al. (2001). "Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death." *Biochem Biophys Res Commun* **286**(3): 433-442.
- Garrido, C., E. Schmitt, et al. (2003). "HSP27 and HSP70: potentially oncogenic apoptosis inhibitors." *Cell Cycle* **2**(6): 579-584.
- Gedik, H. S., K. Korkmaz, et al. (2012). "Protective effect of heparin in the end organ ischemia/reperfusion injury of the lungs and heart." *J Cardiothorac Surg* **7**: 123.
- Gerner, C., S. Vejda, et al. (2002). "Concomitant determination of absolute values of cellular protein amounts, synthesis rates, and turnover rates by quantitative proteome profiling." *Mol Cell Proteomics* **1**(7): 528-537.
- Goldhaber, S. Z. (2002). "Echocardiography in the management of pulmonary embolism." *Ann Intern Med* **136**(9): 691-700.
- Goldhaber, S. Z. (2004). "Pulmonary embolism." *Lancet* **363**(9417): 1295-1305.
- Goldhaber, S. Z., F. Grodstein, et al. (1997). "A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women." *JAMA* **277**(8): 642-645.
- Goldhaber, S. Z., L. Visani, et al. (1999). "Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)." *Lancet* **353**(9162): 1386-1389.
- Haaf, P., R. Twerenbold, et al. (2012). "Mid-regional pro-adrenomedullin in the early evaluation of acute chest pain patients." *Int J Cardiol*.
- Hansson, P. O., J. Sorbo, et al. (2000). "Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors." *Arch Intern Med* **160**(6): 769-774.
- Hansson, P. O., L. Welin, et al. (1997). "Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'." *Arch Intern Med* **157**(15): 1665-1670.
- Heit, J. A., W. M. O'Fallon, et al. (2002). "Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study." *Arch Intern Med* **162**(11): 1245-1248.
- Hirayama, N., K. Kitamura, et al. (1999). "Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans." *Life Sci* **64**(26): 2505-2509.
- Hsiao, S. H., S. M. Chang, et al. (2006). "Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension." *Am J Cardiol* **98**(5): 685-690.

- Hull, R. D., J. Hirsh, et al. (1983). "Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan." *Ann Intern Med* **98**(6): 891-899.
- Inoue, K., A. Sugiyama, et al. (2007). "Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **27**(1): 161-167.
- Jaff, M. R., M. S. McMurry, et al. (2011). "Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association." *Circulation* **123**(16): 1788-1830.
- Jougasaki, M. and J. C. Burnett, Jr. (2000). "Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology." *Life Sci* **66**(10): 855-872.
- Jougasaki, M., R. J. Rodeheffer, et al. (1996). "Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure." *J Clin Invest* **97**(10): 2370-2376.
- Kaess, B. M. and R. S. Vasan (2011). "Heart failure: pentraxin 3-a marker of diastolic dysfunction and HF?" *Nat Rev Cardiol* **8**(5): 246-248.
- Kasper, W., S. Konstantinides, et al. (1997). "Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry." *J Am Coll Cardiol* **30**(5): 1165-1171.
- Kearon, C. (2003). "Natural history of venous thromboembolism." *Circulation* **107**(23 Suppl 1): I22-30.
- Kitamura, K., K. Kangawa, et al. (2002). "Adrenomedullin and PAMP: discovery, structures, and cardiovascular functions." *Microsc Res Tech* **57**(1): 3-13.
- Kitamura, K., K. Kangawa, et al. (1993). "Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma." *Biochem Biophys Res Commun* **192**(2): 553-560.
- Kline, J. A., R. D. Nelson, et al. (2002). "Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study." *Ann Emerg Med* **39**(2): 144-152.
- Konstantinides, S. (2008). "Clinical practice. Acute pulmonary embolism." *N Engl J Med* **359**(26): 2804-2813.
- Kucher, N., E. Rossi, et al. (2006). "Massive pulmonary embolism." *Circulation* **113**(4): 577-582.
- Kurzyna, M., A. Torbicki, et al. (2002). "Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism." *Am J Cardiol* **90**(5): 507-511.
- Latini, R., A. P. Maggioni, et al. (2004). "Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction." *Circulation* **110**(16): 2349-2354.
- Leaver, S. K., S. J. Finney, et al. (2007). "Sepsis since the discovery of Toll-like receptors: disease concepts and therapeutic opportunities." *Crit Care Med* **35**(5): 1404-1410.
- Lee, J., S. Park, et al. (2013). "Exercise preconditioning reduces acute ischemic renal injury in Hsp70.1 knockout mouse." *Histol Histopathol*.
- Luchetti, M. M., G. Piccinini, et al. (2000). "Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA)." *Clin Exp Immunol* **119**(1): 196-202.
- Lv, Z., K. Wu, et al. (2013). "Plasma intermedin levels in patients with acute myocardial infarction." *Peptides* **43**: 121-125.
- Manfredi, A. A., P. Rovere-Querini, et al. (2008). "Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury." *Curr Opin Immunol* **20**(5): 538-544.
- Mantovani, A., C. Garlanda, et al. (2003). "Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity." *Vaccine* **21** Suppl 2: S43-47.
- Mantovani, A., C. Garlanda, et al. (2008). "Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3." *J Clin Immunol* **28**(1): 1-13.
- Matsui, S., J. Ishii, et al. (2010). "Pentraxin 3 in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction." *Atherosclerosis* **210**(1): 220-225.

- Mattu, A., D. Goyal, et al. (2007). Emergency medicine avoiding the pitfalls and improving the outcomes. Malden, Mass., Blackwell Pub./BMJ Books: ix, 111 p.
- Mauri, T., A. Coppadoro, et al. (2008). "Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity." *Crit Care Med* **36**(8): 2302-2308.
- McIntyre, K. M. and A. A. Sasahara (1971). "The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease." *Am J Cardiol* **28**(3): 288-294.
- Miyao, Y., T. Nishikimi, et al. (1998). "Increased plasma adrenomedullin levels in patients with acute myocardial infarction in proportion to the clinical severity." *Heart* **79**(1): 39-44.
- Morgenthaler, N. G., J. Struck, et al. (2005). "Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay." *Clin Chem* **51**(10): 1823-1829.
- Morgenthaler, T. I. and J. H. Ryu (1995). "Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital." *Mayo Clin Proc* **70**(5): 417-424.
- Moser, K. M., P. F. Fedullo, et al. (1994). "Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis." *JAMA* **271**(3): 223-225.
- Murin, S., P. S. Romano, et al. (2002). "Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism." *Thromb Haemost* **88**(3): 407-414.
- Murphy, M. E. (2013). "The HSP70 family and cancer." *Carcinogenesis* **34**(6): 1181-1188.
- Nakamura, M., H. Yoshida, et al. (1997). "Potent and long-lasting vasodilatory effects of adrenomedullin in humans. Comparisons between normal subjects and patients with chronic heart failure." *Circulation* **95**(5): 1214-1221.
- Nielsen, T. T., O. Lund, et al. (1989). "Changing electrocardiographic findings in pulmonary embolism in relation to vascular obstruction." *Cardiology* **76**(4): 274-284.
- Nijkeuter, M., M. Sohne, et al. (2007). "The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study." *Chest* **131**(2): 517-523.
- Nishio, K., Y. Akai, et al. (1997). "Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock." *Crit Care Med* **25**(6): 953-957.
- Nordenholz, K. E., A. M. Mitchell, et al. (2008). "Direct comparison of the diagnostic accuracy of fifty protein biological markers of pulmonary embolism for use in the emergency department." *Acad Emerg Med* **15**(9): 795-799.
- Nuki, C., H. Kawasaki, et al. (1993). "Vasodilator effect of adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in rat mesenteric vascular beds." *Biochem Biophys Res Commun* **196**(1): 245-251.
- Ogren, M., D. Bergqvist, et al. (2005). "Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies." *Eur Heart J* **26**(11): 1108-1114.
- Peri, G., M. Inrona, et al. (2000). "PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans." *Circulation* **102**(6): 636-641.
- Pinto, A., K. Sekizawa, et al. (1996). "Effects of adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide on airway and pulmonary vascular smooth muscle in guinea-pigs." *Br J Pharmacol* **119**(7): 1477-1483.
- Pistolesi, M. and M. Miniati (2002). "Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism." *Eur Respir J Suppl* **35**: 28s-39s.
- Qaseem, A., V. Snow, et al. (2007). "Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians." *Ann Intern Med* **146**(6): 454-458.
- Rodger, M., D. Makropoulos, et al. (2000). "Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism." *Am J Cardiol* **86**(7): 807-809, A810.
- Rodriguez-Sinovas, A., K. Boengler, et al. (2006). "Translocation of connexin 43 to the inner mitochondrial membrane of cardiomyocytes through the heat shock protein 90-

- dependent TOM pathway and its importance for cardioprotection." Circ Res **99**(1): 93-101.
- Ronsdorf, A., A. P. Perruchoud, et al. (2003). "Search for occult malignancy in patients with deep venous thrombosis. Results of a retrospective cohort study." Swiss Med Wkly **133**(41-42): 567-574.
- Roy, P. M., I. Colombet, et al. (2005). "Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism." BMJ **331**(7511): 259.
- Russo, V., T. Piva, et al. (2005). "Multidetector CT: a new gold standard in the diagnosis of pulmonary embolism? State of the art and diagnostic algorithms." Radiol Med **109**(1-2): 49-61; quiz 62-43.
- Ryu, W. S., C. K. Kim, et al. (2012). "Pentraxin 3: a novel and independent prognostic marker in ischemic stroke." Atherosclerosis **220**(2): 581-586.
- Sandler, D. A. and J. F. Martin (1989). "Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis?" J R Soc Med **82**(4): 203-205.
- Santiago, J. A., E. Garrison, et al. (1995). "Comparison of responses to adrenomedullin and adrenomedullin analogs in the mesenteric vascular bed of the cat." Eur J Pharmacol **272**(1): 115-118.
- Schellhaass, A., A. Walther, et al. (2010). "The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism." Dtsch Arztebl Int **107**(34-35): 589-595.
- Schoepf, U. J., S. Z. Goldhaber, et al. (2004). "Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism." Circulation **109**(18): 2160-2167.
- Schoepf, U. J., N. Holzkecht, et al. (2002). "Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT." Radiology **222**(2): 483-490.
- Seaton, D. S., A. (2000). "Pulmonary embolism. Crafton and Douglas's Respiratory Diseases 2nd ed." Blackwell Scientific Publications: 718-747.
- Seligsohn, U. and A. Lubetsky (2001). "Genetic susceptibility to venous thrombosis." N Engl J Med **344**(16): 1222-1231.
- Sheares, K. K. (2011). "How do I manage a patient with suspected acute pulmonary embolism?" Clin Med **11**(2): 156-159.
- Silverstein, M. D., J. A. Heit, et al. (1998). "Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study." Arch Intern Med **158**(6): 585-593.
- Sorensen, H. T., E. Horvath-Puho, et al. (2007). "Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study." Lancet **370**(9601): 1773-1779.
- Spitzer, W. O., M. A. Lewis, et al. (1996). "Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women." BMJ **312**(7023): 83-88.
- Stein, P. D., A. Beemath, et al. (2007). "Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II." Am J Med **120**(10): 871-879.
- Stein, P. D., A. Beemath, et al. (2005). "Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients." Am J Cardiol **95**(12): 1525-1526.
- Stein, P. D. and J. W. Henry (1997). "Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes." Chest **112**(4): 974-979.
- Stein, P. D., R. D. Hull, et al. (2004). "D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review." Ann Intern Med **140**(8): 589-602.
- Stratmann, G. and G. A. Gregory (2003). "Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism." Anesth Analg **97**(2): 341-354.

- Suzuki, S., Y. Takeishi, et al. (2008). "Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure." *Am Heart J* **155**(1): 75-81.
- Şahin, A. (2005). "Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavi. ." *Bilimsel Tıp Yayinevi*: 187-196.
- Talbot, R. W., J. Heppell, et al. (1986). "Vascular complications of inflammatory bowel disease." *Mayo Clin Proc* **61**(2): 140-145.
- Tamura, Y., T. Ono, et al. (2012). "Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension." *PLoS One* **7**(9): e45834.
- Tetievsky, A., O. Cohen, et al. (2008). "Physiological and molecular evidence of heat acclimation memory: a lesson from thermal responses and ischemic cross-tolerance in the heart." *Physiol Genomics* **34**(1): 78-87.
- Tong, M., J. J. Carrero, et al. (2007). "Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality." *Clin J Am Soc Nephrol* **2**(5): 889-897.
- Torbicki, A., A. Perrier, et al. (2008). "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)." *Eur Heart J* **29**(18): 2276-2315.
- Tsai, A. W., M. Cushman, et al. (2002). "Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology." *Arch Intern Med* **162**(10): 1182-1189.
- Ustundag, M., M. Orak, et al. (2011). "Comparative diagnostic accuracy of serum levels of neutrophil activating peptide-2 and pentraxin-3 versus troponin-I in acute coronary syndrome." *Anadolu Kardiyol Derg* **11**(7): 588-594.
- Varol, E. (2013). "Increased serum pentraxin-3 levels; a novel cardiovascular marker." *Turk Kardiyol Dern Ars* **41**(4): 296-298.
- Vicencio, A., B. Bidmon, et al. (2003). "Developmental expression of HSP-72 and ischemic tolerance of the immature kidney." *Pediatr Nephrol* **18**(2): 85-91.
- von Depka, M., U. Nowak-Gottl, et al. (2000). "Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism." *Blood* **96**(10): 3364-3368.
- Wang, Y., L. Chen, et al. (2010). "Regulation of heat shock protein 60 and 72 expression in the failing heart." *J Mol Cell Cardiol* **48**(2): 360-366.
- Wells, P. S., D. R. Anderson, et al. (2000). "Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer." *Thromb Haemost* **83**(3): 416-420.
- West, J., S. Goodacre, et al. (2007). "The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis." *QJM* **100**(12): 763-769.
- Wild, P. S., R. B. Schnabel, et al. (2012). "Midregional proadrenomedullin for prediction of cardiovascular events in coronary artery disease: results from the AtheroGene study." *Clin Chem* **58**(1): 226-236.
- Winter, J. H., P. W. Buckler, et al. (1983). "Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease." *Thorax* **38**(8): 605-608.
- Wood, K. E. (2002). "Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism." *Chest* **121**(3): 877-905.
- Yamamoto, K., U. Ikeda, et al. (1998). "Plasma levels of adrenomedullin in patients with mitral stenosis." *Am Heart J* **135**(3): 542-549.
- Zhang, X., Z. Xu, et al. (2010). "Plasma levels of Hsp70 and anti-Hsp70 antibody predict risk of acute coronary syndrome." *Cell Stress Chaperones* **15**(5): 675-686.
- Zugel, U. and S. H. Kaufmann (1999). "Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases." *Clin Microbiol Rev* **12**(1): 19-39.

