

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER EMBOLİZASYON'DA NÖTROFİLİK GELATİNİZEMİ
LE KLİNİK POKAL NİN SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU
VE HASTANE ÇIKIŞI PROGNOSTİK DEĞERİ

DR. AHMET ÖZGÜR BAĞARIR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER EMBOLİZASYON'DA NÖTROFİLİK GELATİNİZEMİ
KARDİYOPROTEKTOYAN NİSİN VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU
VE HASTANE ÇIKIŞI PROGNOSTİK DEĞERLERİ

DR. AHMET ÖZGÜR BAĞARIR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: YRD. DOÇ. DR. ALPAY ARIBA

KONYA, 2013

TE EKKÜR:

Dört yıllık yo un bir uzmanlık e itiminin ardından artık bitiriyor olmak ve uzman olarak yeni bir hayata ba lamak heyecan veriyor, ancak bir o kadar da “yuvadan ayrılıyor olma”nın buruklu unu ya ıyorum.

Tıpta uzmanlık e itimim boyunca üzerimde sayılamayacak kadar çok eme i olan, e itimim süresince bana sayısız katkıları bulunan ve bu usta çırak ili kisinde gerçekten ustalık gördü üm tüm hocalarıma sonsuz te ekkür ederim.

Ayrıca beraber çalı tı m tüm asistan a abeylerime, karde lerime sevgi, saygı ve uyumluluklarından ötürü te ekkürlerimi sunmak istiyorum.

Ayrıca hep yanımda olan ve evlendi imiz günden bu yana deste ini hiçbir zaman esirgemeyen; tabir yerinde ise derdimi çeken e ime de sonsuz ükranlarımı sunarım.

Dr. Ahmet Özgür Ba arır Temmuz; 2013

ÖZET

Akut Pulmoner Emboli’de Nötrofil Gelatinaz ili kili Lipokalin’in Sa
Ventrikül Disfonksiyonu ve Hastane İçi Prognoz ile İlişkisi.

Dr. Ahmet Özgür Başıoğlu Uzmanlık Tezi

Konya;2013

Amaç: Daha önce yapılmış olan çalışmalarda erken bir renal hasar biyobelirteci olan serum ya da plazma nötrofil gelatinaz ili kili lipokalin (NGAL)’in akut kalp hasarında ve akut kalp yetmezliği ile takip edilen hastalarda klinik kötüye gidiş ve prognoz tayininde önemli bir biyomarker olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalar NGAL’in, yine direkt iskemiye bağlı olmadan sistemik hipoperfüzyona bağlı olarak oluşan akut kalp hasarının söz konusu olduğu akut pulmoner emboli (APE)’de tanı aracı olarak kullanılıp kullanılamayacağı sorusunu akla getirmektedir. Literatürde bu konuyu araştıran herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızın amacı; APE izlenen hastalarda da erken dönemde NGAL düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenip izlenmeyeceğinin, NGAL düzeylerinin sağ ventrikül (S V) fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olup olmadığının ve ikincil olarak da hastane içi mortalite ile NGAL ili kisinin araştırılmasıdır. Ayrıca kardiyak hasar belirteci olan ve 2008 Avrupa Kalp Cemiyeti (AKC) pulmoner emboli klavuzunda da APE’de kullanılabileceği belirtilen plazma N-terminal proBNP düzeyleri ile NGAL arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması da amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ile pulmoner emboli tanısı kesinleştirilmiş 18-80 yaş arası ve tüm risk gruplarında yer alan 51 hasta (ortalama yaş ; 59,51±16,70 erkek:23, kadın:28) ve kontrol grubu olarak da yine aynı bulgularla başvurmuş ve toraks BT’de akut pulmoner emboli saptanmayan ya da pulmoner emboli ile uyumlu klinik belirtilerle başvurmuş ancak ekokardiyografi bulgularının emboliyi desteklemediği 18-80 yaş arası 31 adet hasta (ortalama yaş ; 57,61±15,88 erkek: 15, kadın:16)

prospektif olarak dahil edildi. NGAL ve N-T Pro BNP için kan örnekleri tüm hastalardan ba vurdu esnasında alındı. Yine tüm hastalara sol ventrikül (SV) ve S V fonksiyonlarının de erlendirilmesi açısından ekokardiyografi yapıldı. Hastalar hastane içi prognoz ve taburculuk sonrası 30 günlük prognoz açısından izlendi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında demografik özellikler ve komorbiditeler açısından istatistiksel farklılık yoktu. Vaka ve kontrol grubunda yapılan kar ıla tırmada ortalama N-T pro BNP de erlerinde vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme izlendi (3434,64pg/ml ve 1182,42 pg/ml p de eri<0,005). Ancak ortalama NGAL de erlerinde vaka gurubu ile kontrol grubunda N-T pro BNP'nin aksine anlamlı fark görülmedi (59,30ng/ml ve 65,38 ng/ml; p de eri>0,05). N-T pro BNP de erleri ile PE'de sa ventrikül disfonksiyon göstergelerinden olan S V dilatasyonu (p<0,05), S V çapı (r:0,624; p<0,005), pulmoner arter basıncı (PAB) (r:0,519; p<0,005), S V/ SV oranı (r:0,557; p<0,005) 'nın anlamlı korelasyon gösterdi i izlendi. Ancak TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion=Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi), S V doku doppler bulgularından S V Em ile gösterdi i negatif korelasyon gösterdi i (r:-0,412; p< 001) izlendi. Ayrıca vaka ve kontrol grubunda S V dilatasyonu izlenen hastalarda anlamlı yükselme izlendi (p de eri<0,05). Ancak sayılan bulgulardan hiçbiri ile NGAL seviyeleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Hastane içi mortalite ve rehospitalizasyon ile ne NGAL düzeyleri (p>0,05) ne de N-T proBNP de erleri arasında anlamlı korelasyon görülmezken, hastanede yatı süresi ile hem NGAL hem de N-T pro BNP düzeyleri artasında ili ki izlendi. Yeniden yatı , ölüm, akut böbrek hasarı geli imini içeren kombine sonlanım noktaları ile (combine MACE) N-T pro BNP de erleri ve NGAL arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi (p de eri>0,05). Miyokard hasar belirteçlerinden TnI (r:0,214; p>0,05) ve inflamasyon belirteci olan CRP (r:0,033; p>0,05) ile N-T proBNP ve NGAL arasında anlamlı korelasyon olmadı ı görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak çalı mamızda vaka grubunda N-T proBNP de erlerinin S V disfonksiyonu, prognoz, hastanede yatı süresi ile korelasyon göstermekte oldu u izlendi. Hipotezimizin aksine plazma NGAL düzeyleri ile S V disfonksiyonu, prognoz, hastanede yatı süresi, ve N-T proBNP de erleri arasında herhangi bir ili ki tespit edilemedi. Daha önce yapılan çalı malarda NGAL düzeylerinin inflamasyon, akut böbrek yetmezli i, akut kardiyak hasar gibi durumlarda artmakta oldu u gösterilmi olmasına ra men bu bulgular olmaksızın sadece PE olgularında S V disfonksiyonu olsun ya da olmasın anlamlı artı göstermedi i görülmü tür. Bunun nedeninin hasta grubunun ço unlu unda inflamasyon ve akut böbrek yetmezli i olmaması yönünde öngörülerimiz olmasına ra men bu sorunun cevabı net verilememektedir

Anahtar kelimeler: Sağ Ventrikül Disfonksiyonu, Ekokardiyografi, N-T Pro BNP, Hastane i Prognoz, Rehospitalizasyon, Hastanede Yatı Süresi

ABSTRACT

The Relationship Between Neutrophil Gelatinase Associated-Lipocalin, Right Ventricular Dysfunction and in Hospital Prognosis.

Dr. Ahmet Özgür Barar Speciality in Medicine Thesis

Konya;2013

Purpose: Pulmonary embolism (PE) is a frequent cause of death despite important advances in diagnosis and treatment. In recent studies; neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), which is early biomarker in diagnosis of renal injury, has been shown to be an important biomarker in acute heart failure and injury for survival and outcomes. Hence in pulmonary embolism, which causes acute heart injury and in some cases acute heart failure, NGAL seems to be a useful marker to predict prognosis. The purpose of our trial is to determine if there is significant relation with NGAL levels, in hospital prognosis and right ventricular dysfunction in APE Patients. Nevertheless plasma N-terminal Pro BNP, which is one of the biomarkers showing heart damage and also 2008 ESC pulmonary embolism guideline manifests that this marker could be useful in APE, we planned to search if there is a correlation with NGAL levels. Our second purpose is to search the relationship between plasma NGAL levels and in hospital mortality of APE patients.

Methods: 51 patients in the age range of 18-80 years, (mean age: 59,51±16,70 female:28, male:23) with confirmed acute PE were prospectively included in this study over three months period. Patients with PE at all risk groups were included in the study. As the control group; 30 patients in the age range of 18-80 years, (mean age: 57,61±15,88 female:16, male:15) who had symptoms and complaints were like APE signs with no evidence of APE in pulmonary CT angiography or echocardiography were included. Plasma NGAL and N-T

proBNP levels of all participants were quantified by ELISA method. In addition, two-dimensional and Doppler echocardiographic parameters, tissue Doppler parameters were also recorded. Patients were followed up for in hospital and 30 days mortality after discharge.

Results: There were not significant statistical differences between two groups with regard to demographic features and comorbidities. In comparison with case and control groups there were significant increases in N-T pro BNP levels in case group (3434,64pg/ml vs 1182,42 pg/ml p value<0,005). But unlike N-T proBNP levels, there were no significant difference in NGAL levels (59,30ng/ml vs 65,38 ng/ml; p value>0,05). N-T proBNP values were significantly correlated with right ventricular dysfunction parameters like RV dilatation(p<0,05), RV diameter (r:0,624; p<0,005), pulmonary artery pressure (PAP) (r:0,519; p<0,005), RV/LV ratio (r:0,557; p<0,005). Conversely, there were no significant correlations between NGAL levels and these counted parameters. However there were negative correlations between N-T pro BNP levels with TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) and RV Sm which is a right ventricular tissue doppler velocity. And also we found significant correlation between N-T pro BNP levels and RV dilatation (p value<0,05) where the NGAL levels had not(p>0,05).

In addition there were no correlations both NGAL and N-T proBNP levels with in hospital mortality, rehospitalization (p>0,05). But we found positive correlation between both N-T proBNP and NGAL levels with hospitalisation duration.

We named combined MACE the combination of the end point features which are rehospitalisation, exitus, acute kidney injury. Neither N-T proBNP levels nor NGAL levels were significantly correlated with this combination feature (p value>0,05). There was no correlation between TnI, which is myocardial injury marker (r:0,214; p>0,05), with N-T

proBNP levels and NGAL levels and so CRP, which is inflammation biomerker ($r:0,033$; $p>0,05$).

Conclusion: As the result in the case group the N-T proBNP values were korelated with RV dysfunction but conversely there weren't any correlations between in hospital prognosis and rehospitalisation. n opposition to our hypoyhesis; plasm NGAL levels had no correlations between in hospital prognosis, rehospitalisation and N-T proBNP levels. But there were significant correlation between hospitalisation duration with both NGAL and N-T- proBNP levels. Previous studies showed that there were significant increases in NGAL levels in acute renal injury, inflammation and acute cardiac injury. But conversely we saw that there were no significant correlation in alone pulmonary embolism condition, with RV dysfunction evidences or not. Although our foresight is our study population had no markers of inflammation and renal injury and so there were no significant rise in NGAL levels, we cannot give a distinct answer to this question.

Keywords: Right Ventricular Dysfunction, Echocardiography, N-T Pro BNP, n Hospital Prognosis, Rehospitalisation, Hospitalisation Duration

Ç İNDEK İLER:

	<u>Sayfa:</u>
TE EK KÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
TABLO VE EK L D Z N	xiii
Tablolar.....	xiii
ekiller.....	xiv
S İMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1.G İR	1
2.GENEL B İLG İLER	4
2.1 Akut Pulmoner Emboli	4
2.1.1 Epidemiyoloji.....	4
2.1.2 Risk Faktörleri.....	5
2.1.3 Patofizyoloji.....	10
2.1.3.1 Hiperkoagülabilité Durumları.....	10
2.1.3.2 Venöz Tromboz ve Pulmoner Emboli Arasındaki İlişki.....	11
2.1.1.1 Sağ Ventrikül Disfonksiyonu.....	11
2.1.3.4 Ventriküler Etkileşim.....	12
2.1.3.5 Pulmoner Vasküler Yatakta Oluşan Değişiklikler.....	12
2.1.4 Tanı.....	13
2.1.4.1 Klinik Değerlendirme	13
2.1.4.2 Ayırıcı Tanı.....	15
2.1.4.3 Pulmoner Embolinin Klinik Sendromları.....	16
2.1.4.4 Masif Pulmoner Emboli	17

2.1.4.5 Submasif Pulmoner Emboli.....	17
2.1.4.6 Küçük-Orta Dereceli Pulmoner Emboli.....	17
2.1.4.7 Pulmoner infarktüs.....	18
2.1.4.8 Nontrombotik Pulmoner Emboli.....	18
2.1.4.9 Laboratuvar.....	18
2.1.4.9.1 Plazma D-Dimer Değerlendirmesi.....	18
2.1.4.9.2 Arter Kan Gazı.....	19
2.1.4.9.3 Kardiyak Biyobelirteçler.....	19
2.1.4.9.4 Kreatinin Düzeyleri	20
2.1.4.9.5 Akciğer Grafisi.....	20
2.1.4.9.6 Elektrokardiografi (EKG).....	21
2.1.4.9.7 Ekokardiyografi.....	21
2.1.4.9.8 Bilgisayarlı Tomografi (BT)	22
2.1.4.9.9 Ventilasyon Perfüzyon (V/P) Sintigrafisi.....	23
2.1.4.9.10 Pulmoner Anjiyografi.....	24
2.1.5 Tedavi.....	24
2.1.5.1 Prognostik Değerlendirme.....	24
2.1.5.2 Destek Tedavisi.....	25
2.1.5.3 Trombolitik Tedavi.....	26
2.1.5.4 Cerrahi Tedavi.....	27
2.1.5.5 Perkütan Kateterle Embolektomi ve Fragmentasyon.....	27
2.1.5.6 Antikoagülasyon.....	28
2.1.5.7 Vena Kava Filtresi.....	29
2.2 Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL).....	29
2.2.1 Benign ve Malign Hastalıklarda Bozulmuş Ekspresyon.....	30
2.2.2 NGAL Fonksiyonları.....	31

2.2.3 NGAL'in Diyagnostik ve Prognostik Marker Olarak Rolü.....	32
2.3 N- Terminal Pro Brain Natriüretik Peptid (NT- pro BNP).....	34
2.4. Ekokardiyografi.....	34
2.4.1 ki Boyutlu Ekokardiyografi.....	35
2.4.1.1 Ekokardiyografi ile S V Fonksiyonların Kantitatif Olarak De erlendirilmesi.....	35
2.4.1.2 S V'nin Doku Doppler ile De erlendirilmesi.....	38
2.4.2 S V'de Fizyopatolojik Durumlar.....	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
3.1 Çalışma Popülasyonu	41
3.2 Elektrokardiyogram ve Ekokardiyografi.....	43
3.3 Çok Kesitli Pulmoner BT Anjiyografi.....	44
3.4. Laboratuvar Analizi	44
3.4.1 Nötrofil Gelatinaz li kili Lipokalin Ölçümü.....	44
3.4.2 N-Terminal Pro Brain Natriüretik Peptid Ölçümü.....	45
3.5 statiksel De erlendirme.....	46
4. BULGULAR.....	47
4.1 Vaka ve kontrol grubu karşılaştırılması.....	47
4.1.2 Demografik Ve Klinik Özellikler.....	47
4.1.3 Ekg Bulguları.....	50
4.1.4 Ekokardiyografi bulguları.....	51
4.1.5 Laboratuvar bulguları.....	53
4.1.6 Kreatinin, Glomerüler Filtrasyon Hızı.....	54
4.2 NGAL ve N-T pro BNP.....	55
5. TARTI MA.....	58
6.SONUÇ.....	64
KAYNAKLAR.....	65
..	

TABLO VE EK L D Z N

Tablolar

Tablo 1. Venöz Tromboemboliye Zemin Hazırlayan Etkenler

Tablo 2. Pulmoner Embolinin En Sık ızlenen Belirti ve Bulguları

Tablo 3. Wells Klinik Olasılık Skorlaması

Tablo 4. Pulmoner Embolinin Ayırıcı Tanısı

Tablo 5. Akut Pulmoner Embolinin Sınıflandırılması

Tablo 6. Akut PE'de Onaylanmış Trombolitik Ajanların Farmakolojik Özellikleri

Tablo 7. Dı lama Kriterleri

Tablo 8. Çalışma Grubunun Demografik Ve Klinik Özellikleri

Tablo 9. Çalışma Grubunun EKG Bulguları

Tablo 10. Çalışma Grubunun Konvansiyonel Ve Doku Doppler Bulguları

Tablo 11. Çalışma Grubunun Laboratuvar Bulguları

Tablo 12. Vaka ve Kontrol Grubunda Ortalama N-T pro BNP ve NGAL Düzeyleri

Tablo 13. APE Grubunda Emboli Lokalizasyonuna Göre N-T pro BNP ve NGAL Düzeyleri

EK LER

ekil 1. Akut Pulmoner Emboli'de Humpton hörgücü görünümü

ekil 2. Akut PE'de zlenebilen S1Q3T3 Görünümü ve V1-V4 Arası T inversiyonu

ekil 3. Çok Kesitli Pulmoner BT Anjiyografi'de Sol Ana Pulmoner Arter Bifürkasyonunda Dolma Defekti (Emboli) Görünümü

ekil 4. Akut PE'de Pulmoner Anjiyografi Görünümü

ekil 5. TAPSE Ölçümü

ekil 6. Vaka ve Kontrol Gruplarında N-T Probnp Ve Ngal Düzeyleri

ekil 7. Akut PE Hastalarının Ya Da ılımları

S İMGELER ve KISALTMALAR:

ABH	Akut Böbrek Hasarı
ABY	Akut Böbrek Yetmezli i
AKC	Avrupa Kalp Cemiyeti
aPC	Aktive Protein C
APE	Akut Pulmoner Emboli
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BNP	Brain Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
DVT	Derin Ven Trombozu
EKG	Elektrokardiyografi
EZ	Ejeksiyon Zamanı
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
HT	Hipertansiyon
KZ	nterventriküler Kontraksiyon Zamanı
RZ	nterventriküler Relaksasyon Zamanı
V	ntera Venöz
KAH	Koroner Arter Hastalı ı
KY	Kalp Yetmezli i
MP	Miyokard Performans ndeksi
NGAL	Nötrofil Gelatinaz li kili Lipokalin
N-T Pro BNP	N-Terminal Brain Natriüretik Peptid

OKB	Ortalama Kan Basıncı
OKS	Oral Kontraseptif
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PE	Pulmoner Emboli
PHT	Pulmoner Hipertansiyon
RBBB	Sa Ğ Dal Blo Ğ u
SA	Sol Atriyum
S V	Sa Ğ Ventrikül
S VDSC	Sa Ğ Ventrikül Diyastol Sonu Çap
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SV	Sol Ventikül
SVDSÇ	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
SVSSÇ	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap
TAPSE	Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi;
TnI ve TnT	Troponin I ve Troponin T
TY	Triküspid Kapak Yetmezli Ğ i
VK	Vücut Kitle İ ndeksi
VTE	Venöz Tromboembolizm

1. G R :

Akut pulmoner emboli (APE) göreceli olarak yaşamı tehdit eden bir kardiyovasküler acildir. Pulmoner arteriyel yatağın tam ya da kısmi tıkanması sonucu potansiyel olarak geri dönüşümlü olabilen sağ ventrikül (S V) yetersizliği ve buna bağlı sistemik bulgular ortaya çıkabilir. Günümüzde yaşamı tehdit eden gelişmelerle erken tanı konmasında birtakım güçlükler mevcuttur (1). APE’de tedaviye erken başlanması hastalığın prognozunda son derece etkili olmaktadır(1). Tanıda yeni algoritmalar geliştirilmi olmasına rağmen halen APE’de erken dönemde kesin tanı açısından belirsizlikler yaşamaktadır. Bu problemlerin aşılmasına çalışılmak üzere 2008 Avrupa Kalp Cemiyeti (AKC) kılavuzunda APE’de risk katmanlandırılması yoluna gidilmi ve ok, hipotansiyon, S V seviye bozukluğu ve ekokardiyografide S V dilatasyonu belirteçleri ya da aort basıncı yüklenmesi bulguları, spiral bilgisayarlı tomografide (BT) S V dilatasyonu, Brain Natriüretik Peptid (BNP) ya da N- Terminal Pro Brain Natriüretik Peptid (N-T pro BNP) yükselmesi, sağ kalp kateterizasyonunda artmış sağ kalp basıncı, miyokard hasarı, Kardiyak troponin T ya da I yükselmesi gibi belirteçlerin kullanılması önerilmi tir(1).

Embolinin sistemik dolaşımı tehdidi, hipotansiyon ve ok APE hastalarının risk katmanlandırılmasında kullanılan ve prognozun kötüye gidişinin göstergesi olan belirtilerdir. Bunların daha çok pulmoner arteriyel yatakta akut, tam ya da kısmi tıkanma ile ilişkili olarak sağ ventrikülde gelişen yetersizliğe bağlı olduğu ifade edilebilir (2).

S V yetersizliği sistemik dolaşımında yetersizliğe ulaşmasına yol açarak çoklu organ hasarı meydana getirecek ve bu hasarın derecesi prognostik öneme sahip olacaktır (1).

NGAL bugüne kadar değişik çalışmalarda çeşitli hasta gruplarında araştırılmı tir. Bu çalışmalardan birinde sistematik olarak yetmezliğe giden kalpte NGAL düzeyleri gözlemlenmi tir. Bu çalışmada fonksiyonel kapasite değerlendirilen sınıf II-IV arasında olan 150

stabil kalp yetmezli i (KY) hastası ve 20 sa lıklı kontrol hastası izlenmi ve son 6 ay içinde akut koroner sendrom ya amamı hastalar seçilmi tir. Hastalarda kalp hasarı belirteçlerinden olan N-T Pro BNP düzeyleri de ara tırılmı tır. Çalı mada iskemik 66, dilate kardiomyopatisi olan 84 hasta, kontrol gurubu olarak da 20 sa lıklı gönüllü alınmı tır. Kronik KY kolunda kontrol gurubuna göre hem iskemik, hem de dilate kardiomyopati guruplarında serum NGAL düzeylerinde belirgin artı oldu u izlenmi tir. NGAL serum düzeylerinde izlenen yükselme N-terminal proBNP ile korelasyon göstermi tir (3). Yine ba ka bir çalı mada yo un bakım ünitesinde akut KY ile 186 hasta takip edilmi ; bu hastalarda akut böbrek hasarı geli en grupta geli meyenlere göre akut KYve böbrek hasarı arasındaki prognostik ili kinin belirteci olarak kreatinin düzeyleri ve BNP ile NGAL'in korelasyonu ara tırılmı tır. Aynı zamanda akut KY hastalarında kısa dönemde mortalite ve morbiditenin göstergesi olan BNP düzeyleri de NGAL ile korelasyon gösterip göstermeyece i açısından takip edilmi ; sonuç olarak NGAL'in hastaneden taburculuk esnasında ve 30 gün takipte güçlü bir prognostik indikatör oldu u ve BNP ile korele olarak yükselme gösterdi i izlenmi tir (4).

Yukarıda belirtilen çalı malarda izlendi i üzere erken bir renal hasar biyobelirteci olan serum ya da plazma NGAL düzeyleri yeni bir tanı aracı olarak kullanılabilir gibi gözükmetedir. Ayrıca plazma NGAL düzeylerinde, serum kreatinin düzeylerinin yüksekli inden ba ımsız, kardiyak hasar ve distres biyobelirteçleri olan TnI, BNP ve pro BNP ile korele olarak yükselme izlenmi tir. Ayrıca KY etyolojisinde birçok karma ık mekanizmadan biri olan kronik inflamasyonda ve matrix yeniden ekillenmesinde de teorik olarak NGAL'in rolü olabilece i çalı malarla göz önüne serilmi tir (5). Bu ba lamda APE'de olu an S V yetmezli i buna ba lı olu an hemodinamik de i iklikler sonucunda kardiyorenal iki yönlü etkile im ve sistemik hipoperfüzyon sonucunda olu ması muhtemel kardiyak hasar durumunda plazma NGAL düzeylerinde artı olabilece i hipotezine varılmı tır (4) .

Çalı mamızın amacı; APE izlenen hastalarda da erken dönemde NGAL düzeylerinde anlamlı de i iklik izlenip izlenmeyece inin saptanmasıdır. Bununla beraber APE'de risk sınıflamasında ve prognostik de erlendirmede yer alan S V fonksiyon bozuklu u ile korele olarak NGAL'in anlamlı artı gösterip göstermeyece inin ara tırılması, kardiyak hasar belirteci olan plazma N-terminal proBNP düzeyleri arasında ili kisinin olup olmayaca ı, risk katmanlandırılmasında faydalı bir belirteç olup olmayaca ının ara tırılması da amaçlanmı tır. Ayrıca ikincil olarak APE tanısı ile takip edilen hastaların hastane içi mortaliteleri ile NGAL arasındaki ili kinin ara tırılması planlanmı tır.

2. GENEL B LG LER

2.1 Akut Pulmoner Emboli

Pulmoner emboli, görece sık karılaılan kardiyovasküler acil bir durumdur. Pulmoner arteriyel yata ın tam ya da kısmi tıkanması sonucu, ya amı tehdit edebilen akut, ama potansiyel olarak geri dönü lü S V yetersizli ine yol açabilir (1). Ayırıcı tanıda dü ünülmedi i sürece APE için diagnostik bir test bulunmamaktadır. Bundan dolayı klinisyenler yıllar boyunca hayatı tehdit eden ve konjestif KY, pnömoni gibi di er hastalıkları taklit edebilen bu sinsi hastalı a kar ı tetikte olmak durumunda kalmı lardır. Tanı kondu u andan itibaren risk sınıflandırması yapılması ve riske göre tedavi düzenlenmesi gerekmektedir (1), (2). Tedavinin gecikmesi hastalar için fatal olabilmesinin yanı sıra, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (PHT) gibi morbid durumlara da yol açabilmektedir (2). Erken tedavinin son derece etkili olması nedeni ile erken tanı konması çok önemlidir.

2.1.1 Epidemiyoloji

APE, miyokard infarktüsü ve inme ile beraber “büyük üçlü katiller” grubunu olu turmaktadır. PE ve derin ven trombozu (DVT), venöz tromboemboli (VTE) ile ilgili iki klinik tablodur ve zemin hazırlayan etkenler ortaktır (1), (2). Olguların ço unda PE, DVT'nin bir sonucudur. Genel olarak bilinen ekli venöz tromboembolizm (VTE) olan APE ve DVT ABD'de yılda yüzbinlerce insanın, dünya çapında ise milyonlarca insanın hayatını kaybetmesine sebep olmaktadır (2). APE % 15'lik mortalite oranı ile miyokard infarktüsünün mortalite oranını da a maktadır (2). Bu oldukça fatal seyreden hastalıktan hayatta kalanların bir kısmının da kronik tromboembolik PHT, kronik venöz yetmezlik (ayrıca bacakların post trombotik sendromu da denir) gibi hastalıklarla ba etmek zorunda kalmaları dolayısı ile ya am kaliteleri oldukça dü mektedir (2).

VTE insidansı yılda 1,5/1000'dir. Bunların yarıya yakınında da APE izlenmektedir. Çocuklar ve adolesanlar APE'ye meyilli olmalarına rağmen (6), insidans ya ile artmaktadır ve kadın-erkek oranı eşittir (7). Amerika Birleşik Devletlerinde hastaneye yatan hastalar arasında PE prevalansı, 1979–1999 yılları arasında toplanan verilere göre %0,4'tür (8). Avrupa'da ve ülkemizde buna karşılık gelen değerler bilinmemektedir.

2.1.2 Risk Faktörleri

APE vakalarının yaklaşık yarısı önceden geçirilmiş travma, cerrahi operasyon, immobilizasyon ya da kanser tanısı olmayan idiyopatik olgulardır (9). İdiyopatik (uyarılmamış) PE tespit edilen hastaların oranı, Uluslararası Etkümlü Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi'nde ise (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry: ICOPER) %20 olarak bildirilmiştir (10).

Günümüzde, VTE'nin hasta ve koşullarla ilgili risk faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olduğunu düşünölmektedir. Faktör V Leiden gen mutasyonu gibi çok sayıda gen polimorfizmi protrombotik etkiler olarak bilinen, VTE için artmış bağımsız risk faktörleridir. Bu gen polimorfizimleri beta₂-adrenerjik reseptör ve lipoprotein lipaz genlerini de içermektedir (11).

Fatal APE için klinik prediktörler masif pulmoner emboli, nörolojik hastalıklar, 75 yaşı üzeri ve kanserdir (12).

Artan yaş, obezite, sigara kullanımı, diyabetes mellitus (DM) ve olumsuz lipid profili gibi VTE ve arteriyel tromboz için risk faktörleri genellikle benzerdir (13). 183 ABD hastanesinde yapılan, DVT'nin ultrason ile doğrulandıran 5451 hastayı içeren bir kohort çalışmasında hastalarda en sık rastlanan komorbiditeler hipertansiyon (%50), son 3 ay içinde cerrahi girişim (%38), son 30 gündür immobilite (%34), kanser (%32), ve obezite (%27) olarak saptanmıştır (14). Yeni tanı konan VTE hastalarının aynı zamanda miyokard

infarktüsü ve inme için uzun dönem riski artmış bulunmaktadır (15). 63,552 VTE hastasını içeren bir meta analizde de VTE için relatif risk obzitede 2.3, hipertansiyon için 1.5, DM için 1.4, sigara için 1.2, hiperkolesterolemi için ise 1.2 olarak saptanmıştır. VTE hastalarında HDL kolesterol düzeylerinin ise düşük olduğu izlenmiştir (16). Metabolik sendrom VTE için risk faktörüdür (17). Hastayla ilgili zemin hazırlayan etkenler (Tablo 1) genellikle kalıcıyken, koullarla ilgili zemin hazırlayan etkenler sıklıkla geçicidir.

Tablo 1. Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler

Güçlü zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı >10)
Kırık (kalça ya da bacak)
Kalça ya da diz eklemi replasmanı
Majör genel cerrahi
Majör travma
Omurilik hasarı
Orta düzeyde zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı 2-9)
Artroskopik diz cerrahisi
Santral venöz kateter
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 ba lı hareketsizlik (örne in; uzun süren araba ya da uçak yolculu u)

leri ya

Laparoskopik cerrahi (örne in; kolesistektomi)

Obezite

Gebelik/do um öncesi

Varisler

Pulmoner tromboemboli için risk faktörleri

Uzun süren hava yolculugu: PE riskinin uçu mesafesinin uzunlu u ile ilgili oldu u bildirilmi tir.

Obezite: Obezite ile PE arasındaki risk vücut kitle indeksi ile ili kilidir. PE’de rölatif risk vücut kitle indeksi 25–28.9 kg/m² olanlar için 1.7 iken, 29 ya da üstünde olanlar için 3.2 kat artmı tır (18).

Sigara: PE risk artı nda ba ımsız risk faktörü olarak görülmektedir. Erkekler için günde 15 adet ve daha fazla sigara içimi, sigara içmeyenlere göre 2.8 kat görece risk artı na neden olmaktadır (19).

mmobilite: Bir haftalık kısa süreli immobilizasyonun bile VTE için risk faktörü oldu u gösterilmi tir(2).

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 (2).

Gebelik: Hamile olan kadınlarda VTE riski benzer ya da daha fazla hamile olmayan kadınlardan 5 kat daha fazladır (20).

Malignite: Kanserde gelişen tromboembolizmin patogenezi tam olarak anlaşılamamasına rağmen maligniteler VTE riskini arttırmaktadır. Takip esnasında özellikle tekrarlayan veya idiyopatik VTE gelişen hastalarda kanserden şüphelenilmelidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH): Kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenme sürecinde VTE riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (21).

Geçirilmiş PE ve DVT: PE hikâyesi bulunan ve hastanede yatan hastalar rekürrens açısından önemli bir risk altındadırlar. VTE hikâyesi olupta cerrahi tedavi uygulanan hastalarda profilaksi yapılmadığı takdirde %50'sinden fazlasında postoperatif DVT gelişmektedir (22). İlk DVT'den sonraki 5 yıl içinde DVT'nin tekrarlama oranı %21.5'tir (23).

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

Kalp yetmezliği: Kalp yetmezliği hastalarında konjesyonun olması ve ritim bozukluklarının bulunması PE riskini daha da arttırır. Kalp yetmezliğinde azalmış kardiyopulmoner rezerv nedeniyle PE'den ölüm riski de artmaktadır (24).

Miyokard enfarktüsü (Mİ): Yaşlılar, 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.

inflamatuvar barsak hastalığı: inflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde tromboembolik komplikasyonlar gelişebilir. Bu hastaların %1.3–6.4'ünde tromboembolik olaylar görülebilir (25).

Cerrahi: Cerrahi girişim ister elektif ister acil olsun VTE için önemli bir risk faktörüdür. Immobilizasyon, lokal doku travması ve damar hasarı sonucu salınan doku faktörleri, PE gelişiminden sorumludur (26).

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

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

Trombofili: Trombofili kısaca tromboze iliminde artış olarak tanımlanabilir. Tromboze ilim oluşumuna genetik predispozan faktörlerin bulunması nadir durumlarda düşünülmektedir ve gerçek prevalansı bilinmemektedir. Kırk yaş öncesi trombotik epizodu açıklanamayan hastalar, rekürren DVT ya da pozitif aile öyküsü olan hastalarda genetik nedenlere bağlı tromboze ilim 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 Mutasyonu
- e) Faktör VIII Seviyesinde Artış
- f) Hiperhomosisteinemi

g) Anjiotensin Konverting Enzim Gen Polimorfizmi

Serum Lipid Seviyeleri: Yüksek total serum kolesterolü, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol seviyeleri aterosklerotik 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 (27).

Lipoprotein (a): Yüksek serum lipoprotein(a) konsantrasyonları koroner kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler hastalık ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ile ilişkilidir. Bu molekül trombojenesis ve aterosklerozis arasında direkt ilişki kurmaktadır (28).

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

2.1.3 Patofizyoloji

2.1.3.1 Hiperkoagülabilite Durumları

1856 yılında Rudolf Virchow intravasküler koagülasyon için predispozan olan faktörleri tanımlamıştır: “damar cidarına lokal travma (damar endothel hasarı), hiperkoagülabilite, staz.” Klasik olarak pulmoner emboli patogenezi kalıtsal (primer) ve kazanılmış (sekonder) risk faktörleri olarak ikiye ayrılmıştır. Böylece trombofili ve kazanılmış risk faktörleri genel itibarıyla tromboz için birbirini presipite ediyor görünmektedir (2).

Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonu trombofili için en sık görülen genetik nedenlerdir. Normalde özelleştirilmiş bir aktive protein C (aPC), aPTT'nin uzaması için plazmaya salınabilmektedir. aPC resistansı olan hastalarda ise aPTT uzaması

körelmekte ve APE ve DVT için predispozisyon oluşturmaktadır (2). aPC rezistansı Faktör V Leiden olarak adlandırılan tek nokta mutasyonunun fenotipi olmaktadır. Faktör V Leiden mutasyonu ise VTE oluşumu için riski 3 kat artırmaktadır. Bu mutasyon aynı zamanda muhtemelen plasenta ven trombozu meydana getirerek tekrarlayan düşüklere sebep olabilmektedir (2). Oral kontraseptif kullanımı da Faktör V Leiden mutasyonu olan hastalarda VTE riskini en az 10 kat artırabilmektedir (2). Protrombin gen mutasyonu olan hastalarda da VTE açısından artmış risk mevcuttur.

En sık rastlanan kazanılmış trombofili antifosfolipid antikor sendromudur (29). Tromboz, trombositopeni, tekrarlayan fetal kayıplar ve ya akut iskemik ensefalopatiye neden olabilmektedir (30).

2.1.3.2 Venöz Tromboz ve Pulmoner Emboli Arasındaki İlişki

Venöz trombüs oluştuğundan kopup ayrıldığı zaman venöz sistem üzerinden vena kavaya geçer. Vena kavadan sonra sağ atriyum ve S-V yolu ile pulmoner arteriyel dolaşımla ilerler. Büyük boyutlu bir trombüs pulmoner arter bifurkasyonuna oturursa yer eklinde emboli (saddle embolus) oluşturur. Genel olarak major bir pulmoner arter oklüde olur. Geniş pulmoner embolisi olan birçok hastada oluşmuş olan trombüsün hemen hepsi pulmoner arteriyel yatağına atılmış olabileceğinden ultrasonografik olarak DVT bulgusu izlenmeyebilir (2).

2.1.3.3 Sağ Ventrikül Disfonksiyonu

Altta yatan kardiyovasküler hastalığın bulunması ve pulmoner vasküler obstrüksiyonun büyüklüğü S-V disfonksiyonu gelişmesi ve disfonksiyonun şiddetinde belki de en önemli belirleyici faktörlerdir (31). Pulmoner vasküler resistansın daha da artması pulmoner hipertansiyon oluşmasına neden olmakta ve serotonin gibi vazokonstriktör faktörlerin salgılanması, sonuç olarak refleks pulmoner arter vasokonstriksiyonu ve hipoksemiye yol açmaktadır (32). Yüklenen S-V; pro-BNP, BNP,

troponin gibi advers klinik sonlanımı öngördüren kardiyak biyo-belirteçlerin salınımına yol açmaktadır (32).

APE nedeniyle kaybedilen hastalarda ana ölüm nedeni, S V yetersizliği dır. Kanıtlanmış PE olgularının %80'inde S V hipokinezi ve dilatasyonu ile ilgili ekokardiyografik bulgular izlenmektedir. Orta-ciddi düzeyde S V hipokinezi, persistan PHT, patent foramen ovale ve S V içi mobil trombus varlığı gibi ekokardiyografik bulgular mortalite ve tekrarlayıcı PE riski ile korelasyon göstermektedir (33).

2.1.3.4 Ventriküler Etkileme

Pulmoner arter basıncındaki ani yükseliş, S V önyükünü hızlı bir şekilde artırır. E zamanlı olarak S V duvar gerilimi artar ve bunu S V dilatasyon ve disfonksiyonu takip eder. S V dilatasyonu ile birlikte interventriküler septumda sola itiş izlenir bu da sol ventrikül (SV) doluluğunu ve kompliansını kısıtlar. Kısıtlanan dolulukla beraber sistemik kardiyak output ve sistolik arteriyel basınç azalmaya başlar ve potansiyel olarak koroner perfüzyonda düşüş ve miyokardial iskemiye neden olur. Masif APE sonrası yükselen S V duvar gerilimi sağ koroner arter akımını azaltır S V miyokard oksijen ihtiyacını artırır ve iskemiye neden olur. Bu döngünün devamlı hale gelmesi neticesinde de S V infarktüsü, doluluk kollapsı ve sonuç olarak ölüme yol açabilir (34).

2.1.3.5 Pulmoner Vasküler Yatakta Oluşan Değişiklikler

Pulmoner arter içine yerleşen trombus başlı olarak damarda gelişen ani oklüzyon, embolinin proksimalinde basınç artmasına ve distalinde kan akımında azalma veya durmaya neden olur. Kan akımının azalması veya durması ise sürfaktan yapısında azalma, protein içeriğinde artma ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımı gibi birçok olaya neden olur. Bütün bu patolojik süreç içinde akciğerlerde aşağıda belirtilen yapısal ve fonksiyonel problemlerin hepsi veya bir kısmı görülebilir;

Pulmoner hemoraji ve infarktüs

Plevral efüzyon: Patogenezinde iki temel mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan ilki doku iskemisi ve inflamatuvar mekanizmalarla olu an akci er parankim içi damarlarda permeabilite artı ıdır. kincisi ise pariyetal plevrada kapiller basınç artı ı ile plevral bo lu a geçen sıvı miktarının artmasıdır (35).

Atelektazi: Pulmoner arterde ani tam bir oklüzyon, sürfaktan üretiminde hızlı bir azalmaya ve bunun sonucunda atelektaziye neden olmaktadır (35).

Pulmoner ödem: Emboliyi takiben pulmoner ödem geli iminde ventilasyon/perfüzyon bozuklu unun rol oynadı ı dü ünülmektedir. Pulmoner kapiller basınçta artma ve/veya alveolokapiller permeabilitede artma pulmoner ödem geli iminde rol oynayabilir (35).

Pulmoner gaz degi im anormallikleri: Alveoler ölü bo lukta artma, ant geli imi, ventilasyon perfüzyon bozuklu u ve miks venöz oksijen seviyesinde dü me PE'de gelisen hipokseminin temel mekanizmalarını olu turur. Gerek hiperventilasyon gerekse alveoler ölü bo luk ventilasyonu ise hipokapni geli iminden sorumludur.

Bronkokonstrüksiyon: Embolik oklüzyon sonucu havayolu dinamiklerinde artma, statik ve dinamik kompliyansta dü me izlenir. PE'de bazı mediatörlerin (PAF, serotonin, TxA2 ve endotelinler) artması bronkokonstrüksiyon geli mesine neden olabilir (35).

2.1.4 Tanı

2.1.4.1 Klinik De erlendirme

PE tanısı tedavi ya da korunmadan daha zordur. PE yönetiminde dikkat edilmesi gereken en önemli nokta APE'nin astım ata ı, pnömoni, konjestif KY gibi hastalıklarla maskelenebilece i ve bu durumda tanı konmasının güçle ebilece idir. PE için en uygun yakla ım biçimi uygun tanısal testlerle beraber hastalarda izlenen semptom ve bulguların klinik olarak iyi de erlendirilmesidir. PE'de klinik belirti ve bulgular nonspesifiktir.

Nitekim PE için klinik üphe tanısal testlerin yönlendirilmesi için ba lıca öneme haizdir. PE'de dispne en sık görülen semptom, ta ipne en sık izlenen bulgudur (Tablo 2). Genelde, ciddi dispne, senkop ve siyanoz varlı ı, hayatı tehdit eden major PE'ye i aret eder ve ço u zaman da beraberinde gö üs a rısı olmaz (2). Paradox olarak ciddi plöretik a rı küçük ve distal pulmoner arteriyel sistemde, plevraya yakın bir yerde yerle mi emboliyi dü ündürür (2). A a ıda PE'nin en sık izlenen belirti ve bulgularını içeren tablo verilmi tir.

Tablo 2. Pulmoner Embolinin En Sık izlenen Belirti ve Bulguları

Belirtiler	Bulgular
Ba ka ekilde Açıklanamayan Dispne Atipik ya da Plöretik Gö üs A rısı Anksiyete Öksürük	Ta ipne Ta ikardi Subfebril Ate Sol Parasternal Lift Triküspit Regürjitasyon Üfürümü Sert P2 Hemoptizi Alt Ekstremitede Ödem, Eritem, Hassasiyet

PE üphesi olan hastaları PE olma riskine göre yüksek ve dü ük riskli olarak yatak ba ında sınıflandırma sa layabilen büyük ölçekli bir Hollanda çalı masına dayanan skorlama sistemi geli tirilmi tir. Bu skorlama sisteminde dü ük risk grubunda hastaların yalnızca % 5'inde klinik takipte pulmoner emboli izlenmi tir (36). Ancak Wells kriterleri olarak bilinen bu skorlama sistemi ilk bakı ta zaman alan bir yakla ım olarak görülmesi dolayısı ile günlük kullanıma girememi tir. Basitle tirilmi Wells kriterleri böylece geli tirilmi ve güncellenmi tir (Tablo 3) (37).

Tablo 3. Wells Klinik Olasılık Skorlaması

De i ken	Puan
DVT semptom/bulguları	3
Muhtemel PE tanısı	3
Kalp hızı > 100/dk	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon/cerrahi	1,5
Geçirilmiş DVT/PTE	1,5
Hemoptizi	1
Malignite	1
Toplam puan (3 düzeyli)	Test olasılı ı
<2	Dü ük
2-6	Orta
>6	Yüksek
Toplam puan (2 düzeyli)	Test olasılı ı
0-4	PE muhtemel de il
>4	PE muhtemel

2.1.4.2 Ayırıcı Tanı

PE'nin ayırıcı tanısı içine yaşamı tehdit edebilen miyokard infarktüsünden herhangi bir hayati tehlikesi olmayan anksiyete durumlarına kadar geniş bir hastalık spektrumu girmektedir (Tablo 4). Bazı hastalarda eş zamanlı PE bulunabilir. Örneğin Pnömoni ya da KY hastasında uygun tedaviye rağmen bir iyileşme durumu sağlanamamış ise PE'den şüphelenilmelidir. Yine idiopatik pulmoner hipertansiyon APE 'yi taklit eden ani alevlenmelerle gelebilir.

Tablo 4. Pulmoner Embolinin Ayırıcı Tanısı

Anksiyete, Plörezi, Kostokondrit, Pnömoni, Bronit Miyokard infarktüsü Perikardit Konjestif Kalp Yetmezliği İdiopatik Pulmoner Hipertansiyon
--

2.1.4.3 Pulmoner Embolinin Klinik Sendromları

APE'nin sınıflandırılması prognoz tayininde ve klinik yaklaşımda yardımcı olabilmektedir (Tablo 5). Masif PE çoğu hastanede nadiren izlenirken submasif PE daha çok rastlanan, küçük emboliler ise en sık rastlanan PE biçimidir.

Tablo 5. Akut Pulmoner Embolinin Sınıflandırılması (2)

Sınıflandırma	Presentasyon	Tedavi
Masif PE	Sistolik kan basıncı < 90 mmHg ya da azalmış doku perfüzyonu ya da multiorgan yetmezliği bulgularına ek olarak sağ ya da sol pulmoner arter trombüsü veya yüksek pıhtı yükü	Tromboliz ya da embolektomi veya inferior vena cava filtresi ek olarak antikoagülasyon
Submasif PE	Hemodinamik olarak stabil ancak orta derecede ya da ciddi S-V disfonksiyon veya genişlemesi	Antikoagülasyona ek olarak tromboliz, embolektomi (ihtilafı)
Orta-küçük PE	Normal hemodinami ve normal S-V boyut ve fonksiyonları	Antikoagülasyon

PE: Pulmoner Emboli; S-V Sağ Ventrikül

2.1.4.4 Masif Pulmoner Emboli

Masif PE hastaları kardiyojenik ok ve multi-organ hasarı ve yetmezli ine meyillidir. Renal yetmezlik, hepatik disfonksiyon, de i ken bilinç durumu sık rastlanan bulgulardır. Tromboz yayılımı ve en azından pulmoner ateriyel yapının yarısını tutmu tur. Pıhtı tipik olarak bilateral izlenir. Dispne genel itibari ile en sık fark edilebilen semptomdur, geçici siyanoz görülebilir, inotropik destek gerektiren sistemik arteriyel hipotansiyon mevcut duruma e lik edebilir. Gö üs a rısı sık kar ıla ılan bir bulgu de ildir. Hızlı sıvı yüklemesi sa yetmezli i daha da kötüle tirebilir ve tedaviyi daha güç bir duruma sokabilir. Masif PE tüm PE olgularının %5'inde görülür ve mortalitesi %40 civarındadır (38).

2.1.4.5 Submasif Pulmoner Emboli

Bu grupta TnI, pro-BNP, va ya BNP gibi biyo-belirteçlerin yüksek olabildi i sistemik arteriyel basıncın normal düzeylerde kaldı ı, ço unlukla orta derecede ya da ciddi S V hipokinezisi olan hastalar yer almaktadır. Genellikle pulmoner vasküler a acın üçte biri tıkanmı tır. E er önceden bir kardiyak hastalık öyküsü yok ise genelde klinik olarak iyi tolere edilir. Uygun antikoagülan tedavi alsalar da bu hastalar rekürren PE için risk altındadırlar. Bu gurup hastaların ço unlu unun ya am beklentisi iyidir, ancak inotropik destek, ya da mekanik ventilatörle desteklenmi tedavi gereksinimleri de olabilmektedir.

2.1.4.6 Küçük-Orta Dereceli Pulmoner Emboli

Normal sistemik arteriyel basınç, kardiyak biyo-belirteçlerde biyomarkerlarda yükselme olmaması, normal S V fonksiyonları ile karakterize hasta gurubudur. Hastalar klinik olarak stabildirler. Uygun antikoagülasyon klinik sonlanım açısından oldukça iyi sonuçlar verir.

2.1.4.7 Pulmoner infarktüs

Bu sendrom hiç geçmeyen ya da artıp azalan plöretik gö üs a rısı ile karakterizedir. Plörezi ara sıra hemoptiziye e lik edebilir. Emboli genelde plevraya yakın lokalizasyonda periferik pulmoner arterlere yerle mi tir. Emboli sonrası doku infarktüsü genelde 3 ile 7 gün arası ortaya çıkar. Bu sendrom ço unlukla ate , lökositoz, artmış sedimentasyon ve infarktüsün radyolojik bulgularını da içerir.

2.1.4.8 Nontrombotik Pulmoner Emboli

Trombüs kayna ı olmadan emboli sık de ildir. Hava, tümör, ya ve amniyotik embolileri içerebilir. Ya embolisi genelde künt bir travma sonrası izlenen uzun kemik kırıkları sonrası olu maktadır. Hava embolisi en sık santral venöz kateterin implante edilmesi ve ya çıkarılması sırasında olu abilmektedir. Amniyon sıvı embolisi ise katastrofik olabilir ve solunum yetmezli i, kardiyojenik ok, dissemine intravasküler koagülasyon bu antiteye e lik edebilir. ntra venöz (V) ilaç ba ımlıları da bazen pamuk, talk pudrası, saç ile kontamine olmu sıvıları kendilerine enjekte ederek emboli tablosunda gelebilir. Ayrıca triküspid ya da pulmoner arteri tutan vegetasyonları olan infektif endokardit hastaları da septik embolilerle klini e ba vurabilmektedir.

2.1.4.9 Laboratuvar

2.1.4.9.1 Plazma D-Dimer De erlendirmesi

D-dimer, fibrinin çözülmesi ile aç ı a çıkan ve periferik kanda ölçülebilen spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. VTE'nin, özellikle de PE varlı ının de erlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Normalde trombüs formasyonundan sonra bir saat içinde ortaya çıkar. Yarılanma ömrü 4–6 saat olmasına ra men PE'de devam eden fibrinolizis D-dimer konsantrasyonunu en az bir hafta yüksek tutar. Normal D-dimer seviyeleri PE tanısı için

çok yüksek negatif prediktif de ere sahiptir ancak spesifik de ildir. Farklı özellikleri olan bir dizi D-dimer ölçüm yöntemi mevcuttur. Bu testlerin duyarlılıkları de i mektedir. Serum D-dimer düzeyi ELISA veya Lateks aglütinasyon yöntemi ile ölçülür.

D-dimer sonucu, kullanılan D-dimer ölçüm yöntemi ve klinik olasılık göz önüne alınarak de erlendirilmelidir. D-dimer klinik olarak yüksek olasılıklı PE dü ünülen hastalarda çalı ılmamalıdır. Negatif D-dimer testi klinik olarak orta olasılıklı dü ük olasılıklı hastalarda PE'nin dı lanmasında kullanılabilir.

2.1.4.9.2 Arter Kan Gazı

Genel olarak arteriyel kan parsiyel oksijen basıncı ve alveoler-arteriyel O₂ gradyenti kullanılır. Parsiyel oksijen basıncı de erlerinin dü mesi veya alveoler-arteriyel O₂ gradyenti de erlerinin yükselmesi, PE'li hastalar dı nda di er akci er hastalıklarında da görülebilece inden spesifik de ildir (39).

2.1.4.9.3 Kardiyak Biyobelirteçler

Özellikle yeni tanı konmu PE olgularının prognoz de erlendirilmesinde artan sıklıkla kullanılmaktadır. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism 2 (MAPETT 2) çalı masında artımı troponin düzeyleri; mortalite ve hastanedeki komplikasyonlarla ili kili bulunmu ve S V mikroyenfarktüslerini tahmin etmede bir belirleyici olarak kullanılabilce i belirtilmi tir (40).

Troponin ve NT-proBNP'nin e zamanlı ölçümlerinin normotansif PE'li hastaları daha do ru sınıfladı ı bulunmu tur. Hem kardiyak troponin T hem de NT-proBNP düzeylerinin yüksek oldu u grupta PE ile ili kili 40 günlük mortalite %30'u a mı tır. Yalnızca NT-proBNP yükselmesi olan hastalarda orta düzeyde bir mortalite (%3.7) saptanmı tır; her iki biyolojik belirteç düzeyinin de dü ük olması ise kısa vadedeki prognozun iyi oldu unu göstermi tir (41).

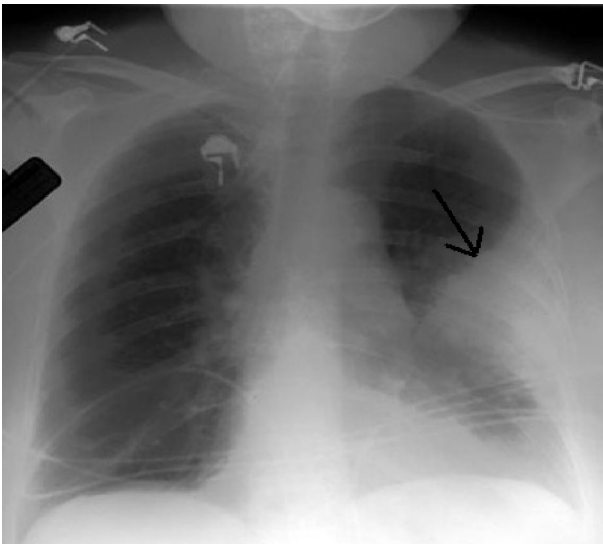
2.1.4.9.4 Kreatinin Düzeyleri

APE sonucu gelişen S V disfonksiyonu ve akut miyokard hasarı dolayısıyla oluşabilecek sistemik hipotansiyon (10)(41) ve ya böbrek-kalp arası iki yönlü sinyallemenin sonucu olarak (3) akut böbrek yetmezliğinin APE’de kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10).

2.1.4.9.5 Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi, PE tanısını koymak 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) (42). Hampton hörgücü olarak tarif edilen tabanı plevrada olan üçgen şeklindeki infiltrasyon, pulmoner infarktüsün klasik radyolojik bulgusudur (ekil 1). Masif PE’de distal pulmoner arterdeki genişleme ile birlikte vaskülaritenin azalması görülebilir (Westermark belirtisi). Ayrıca pulmoner arterde genişleme ve kesilme (knuckle belirtisi) görülebilir.

ekil 1. Akut Pulmoner Emboli’de Hampton hörgücü görünümü



2.1.4.9.6 Elektrokardiografi (EKG)

Akut PE'nin EKG bulguları genellikle nonspesifik olmakla birlikte T-dalga, ST segment de i iklikleri ve sol veya sa eksen sapması eklindedir. Görülen de i iklikler S V dilatasyonuna ba lıdır. PE'nin en sık rastlanan EKG bulgusu sinüs ta ikardisidir, ancak atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, sa dal blo u ve P-pulmonale görülebilir. Büyük PE'si olan hastalarda PHT ve S V'de basınç artısına ba lı sa dal blo u ve V1-V4'te T negatifli i görülebilir. Ayrıca D1'de S, D3'te hem Q dalgası hem de negatif T (S₁Q₃T₃) dalgası olu abilir (ekil 2). Akut PE'li hastalarda tamamen normal bir EKG nadirdir (43).

ekil 2. Akut PE'de zlenebilen S1Q3T3 Görünümü ve V1-V4 Arası T inversiyonu



2.1.4.9.7 Ekokardiyografi

S V dilatasyonu, PE'li hastaların en az %25'inde bulunur ve risk katmanlandırmasında yararlıdır. PE tanısında kullanılan ekokardiyografi ölçütleri, genellikle triküspit yetersizli i jet akım hızı ve S V boyutlarına dayanmakla birlikte, çalı malar arasında farklılıklar söz konusudur. Bildirilen duyarlılı ın %60-70 olması nedeniyle, negatif sonuç PE'yi dı lamaz (44). Öte yandan, S V a ırı yüklenmesi ya da i lev bozuklu u ile ilgili bulgular, akut PE olmaksızın, e zamanlı kalp ya da solunum sistemi hastalı ma da ba lı olabilir. Akut PE tanısında potansiyel yararı olan farklı ekokardiyografi ölçüt grupları, semptomatik 100 hastayı içeren ve hastaların %62'sinin

yo un bakım biriminden sevk edildi i bir seride kar ıla tırılmı tır. Bozulmu S V ejeksiyon paternine ya da S V serbest duvarının apeksine göre kasılabilirli inin azalmı olmasına (McConnell bulgusu) dayanan ölçütler, önceden beri var olan kalp-solunum sistemi hastalı na ra men, göründü ü kadarıyla daha yüksek pozitif prediktif de ere sahiptir (45-46).

Ekokardiyografik incelemenin, PE üphesi olan, hemodinamik açıdan stabil, normotansif hastalarda elektif tanı stratejisinin bir unsuru olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir (1). ok ya da hipotansiyonla ba vuran, yüksek riskli PE üphesi ta ryan hastalarda, S V a ırı yüklenmesi ya da i lev bozuklu u ile ilgili ekokardiyografi bulgularının bulunmaması, pratik anlamda, hemodinamik dengesizlik nedeni olarak PE'nin dı lanmasını sa lar. Ayrıca ekokardiyografi kalp tamponatı, akut valvüler i lev bozuklu u ve akut M 'yi tespit ederek ok nedeninin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Tersine, hemodinamik açıdan dengesiz, PE üphesi olan bir hastada S V basıncı a ırı yüklenmesi ya da i lev bozuklu unun kesin olmayan bulguları PE tanısına yakla tırır ve hastanın kritik durumu nedeniyle, yatak ba ı tanı araçları ile yetinilecekse, PE'ye yönelik agresif tedaviyi haklı kılar.

Son zamanlarda yapılan birtakım çalı malarda kalp hızının sistolik kan basıncına bölünmesinden elde edilen ok indeksinin 1'e e it ya da 1'den büyük olmasının eko'da izlenen sa ventrikül disfonksiyon bulguları ile beraber önemli bir prognostik gösterge olabilece i belirtilmi tir (47).

2.1.4.9.8 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Konvansiyonel spiral BT günümüzde PE'nin de erlendirilmesinde en sık ba vurulan yöntemdir (ekil 3). Konvansiyonel spiral BT ile segmenter dallar düzeyine kadar olan pulmoner arter dalları rahatlıkla de erlendirilebilir. Çok kesitli BT'nin avantajı ise yüksek çözünürlüklü protokol uygulaması ile subsegmenter pulmoner arter dallarının

da rahatlıkla gösterilebilmesidir. 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 incelendi inde spiral BT'nin tanı değeri kendiri kendiri. Hassasiyeti % 53-100, özgüllüğü % 81-100 olup negatif prediktif değeri ise % 98 dolayındadır (48).

ekil 3. Çok kesitli pulmoner BT anjiyografi'de sol ana pulmoner arter bifürkasyonunda dolma defekti (emboli) görünümü



2.1.4.9.9 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 karışık yapıları çözümler sonucunda normal, PE açısından düşük, orta ve yüksek olasılık sınıflamaları oluşturulmuştur. Bugün hâlâ PIOPED çalışmasında 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 konmu tur (49).

2.1.4.9.10 Pulmoner Anjiyografi

Konvensiyonel pulmoner anjiyografi, PE tanısında altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemidir (ekil 3). Referans metod olmasından dolayı duyarlılı ı ve özgüllü ü kesin olarak bilinmemektedir. PIOPED çalı masında duyarlılı mın % 98, özgüllü ünün ise % 95-98 oranında oldu u gösterilmi tir. Ayrıca pulmoner anjiyografi ile ili kili mortalite % 0.5 civarında iken major komplikasyon oranının da yakla ık % 1.3 oldu u bildirilmi tir (49).

ekil 4. Akut PE'de pulmoner anjiyografi görünümü



2.1.5 Tedavi

2.1.5.1 Prognostik De erlendirme

PE tanısıyla e zamanlı olarak, risk sınıflaması ve tedavi kararının verilebilmesi için prognostik de erlendirmenin yapılması gereklidir. PE'de risk guruplamasının a amaları

vardır; hemodinamik durum de erlendirmesi ile ba lar ve laboratuvar testlerinin yardımıyla devam eder. ok ya da persistan arteriyel hipotansiyon (yeni ba layan aritmi, hipovolemi ya da sepsis olmaması halinde, sistolik kan basıncının >15 dakika süreyle 40 mmHg dü mesi ya da <90 mmHg olması ekinde tanımlanır) varlı ında yüksek riskli PE tanısı konur ve bu, özgül tedavi gerektiren, ya amı tehdit eden acil bir durumdur (50). Geriye kalan, yüksek riskli olmayan normotansif hastalarda, S V i lev bozuklu u belirteçlerinin ve/veya miyokard hasarının varlı ı, orta riskli PE grubunu belirler. lev bozuklu u ve hasar ile ilgili belirteçlerin her ikisinin de pozitif oldu u orta riskli PE hastalarında risk, sonuçların uyumsuz oldu u hastalardan daha yüksektir. S V i lev bozuklu u ya da miyokard hasarı ile ilgili kanıt bulunmayan, hemodinamik açıdan stabil hastalarda dü ük riskli PE söz konusudur. Hastadan toplanan di er klinik veriler ve önceden var olan komorbit durumlar, risk sınıflamasında kullanılabilir. Pulmoner arter yata ının embolik tıkanma yükünün anatomik da ılımı çe itli yöntemlerle (anjyografi, BT, V/P sintigrafisi) de erlendirilebilir. Ancak risk sınıflamasında anatomik de erlendirme, PE'nin i levsel sonuçlarına dayalı de erlendirmeye göre daha az anlam ta ır ve klinik pratikte prognoz tayininde kullanılması önerilmemektedir (1).

2.1.5.2 Destek Tedavisi

Dü ük sistemik debi ile sonuçlanan akut S V yetersizli i, yüksek riskli PE hastalarında ba ta gelen ölüm nedenidir. Bu nedenle, PE ve S V yetersizli i olan hastalarda destek tedavisi ya amsal önem ta ır. Orta dereceli bir sıvı tedavisi, kardiyak indeksi dü ük ve kan basıncı normal olan PE'li hastalarda kalp indeksinin artmasına yardımcı olabilmektedir. Noradrenalinin PE üzerindeki klinik etkilerine ili kin klinik veri bulunmamaktadır. Kardiyak indeksi dü ük, kan basıncı normal olan PE hastalarında dobutamin ve/veya dopamin kullanımı dü ünülebilir. Ancak, kardiyak indeksin fizyolojik de erlerin üzerine çıkarılması, akımın kısmen de olsa tıkalı damarlardan tıkalı olmayan

damarlara yeniden da ılımını sa layarak, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzlu unu daha da arttırabilir (1).

PE'li hastalarda hipoksemi ve hiperkapniye sık rastlanır; ancak bunların a ırlı ı, olguların ço unda orta derecelidir. Hipoksemi, genellikle nazal oksijen uygulamasıyla azaldı ı için mekanik ventilasyon nadiren gerekir. Ate ve ajitasyonu azaltmaya yönelik önlemlerle ve solunum i i a ırı düzeydeyse mekanik ventilasyon uygulanarak, oksijen tüketimi en aza indirilmelidir. Mekanik ventilasyon gerekti inde, istenmeyen hemodinamik etkilerin sınırlandırılması için özen gösterilmelidir (1).

2.1.5.3 Trombolitik Tedavi

Randomize çalı malar trombolitik tedavinin, tromboembolik tıkanmayı hızla çözdü ünü ve hemodinamik parametreler üzerinde yararlı etki sa ladı nı ortaya koymu tur. Streptokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatöründen olu an onaylanmı trombolitik rejimler Tablo 4'te gösterilmi tir (1, 38).

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

Fibrinolitik	FDA onayı	Fibrin spesifisite	Fibrinolitik doz
Streptokinaz	Evet	-	250 000 IU yükleme dozu/30 dk, takiben 100000 IU/saat 12-24 saatte infüzyon verilebilece i gibi 1.5 milyon IU, 2 saatte(hızlı rejim) infüzyon
Ürokinaz	Evet	-	4400 IU/kg bolus, takiben 4400 IU/kg/saat-12-24 saat infüzyon
Alteplaz	Evet	++	100mg 2saat içinde infüzyon
Retep plaz	Hayır	+	ki doz 10 U IV bolus 30 dk'da
Tenekteplaz	Hayır	+++	Kiloya göre IV bolus 5 saniyede

En büyük yarar, tedaviye belirtilerin ba langıcından sonraki 48 saat içinde ba landı nda gözlenir. Ancak 6-14 günden beri belirtileri olan hastalarda da tromboliz yarar sa layabilir (1). Kardiyojenik ok 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 seçilmi hastalarda, kanama riskini artıran durumların ayrıntılı biçimde gözden geçirilmesini takiben, trombolitik tedavi uygulanabilir. Trombolitik tedavi, dü ük riskli PE hastalarında kullanılmamalıdır (1).

2.1.5.4 Cerrahi Tedavi

Güncel cerrahi tekniklerle uygulanan pulmoner embolektomi, trombolitik tedavinin mutlak kontrendike oldu u ya da ba arısız oldu u yüksek riskli PE hastalarında de erli bir tedavi seçene idir. Geçmi te, özellikle mortalitesinin yüksek olması nedeniyle, pulmoner embolektomi sonuçlarının kötü oldu u dü ünülüyordu. Ancak yeni çalı malarda S V i lev bozuklu u olan, ancak ok görülmeyen hastalarda, erken dönemdeki mortalite oranlarının %6-8 oldu u bildirilmi tir (1).

2.1.5.5 Perkütan Kateterle Embolektomi ve Fragmantasyon

Kısmen tıkanmı 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 i lemler, mutlak kontrendikasyonların oldu u durumlarda trombolitik tedaviye alternatif olarak ya da trombolizin hemodinamiyi düzeltmede ba arılı olamadı ı durumlarda yardımcı tedavi olarak ya da hemen kardiyopulmoner baypas yapılamayacak durumlarda cerrahiye alternatif olarak gerçekleştirilebilir (1, 38).

2.1.5.6 Antikoagölasyon

Antikoagölün tedavi, PE'li hastaların tedavisinde çok önemli bir rol oynar. Hızlı antikoagölasyon intravenöz standart heparin, subkütan düşük molekül a ırlıklı heparin (DMAH) ya da subkütan fondaparinux gibi parenteral antikoagölünlerle sağlanabilir. Tedavi uygulanmayan hastalardaki yüksek mortalite oranı göz önüne alınarak, PE üphesi olan hastalarda, kesin tanının doğrulanması için beklenirken, antikoagölün tedavinin başlatılması önerilmektedir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda DMAH'ler dikkatli kullanılmalıdır. Akut 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 fondaparinux ile antikoagölasyona en az 5 gün süreyle devam edilmelidir. Oral K vitamini antagonistlerine (KVA) olabildiğince erken dönemde başlanmalıdır (1).

PE'li hastaların uzun süreli antikoagölün 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 (1).

Hastalarda antikoagölün 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 artıyla, 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 düşünülürken DMAH ya da KVA'lar ile tedavinin sürdürülmesi tavsiye

edilmektedir. Uyarılmamı PE'si olan hastalarda risk sınıflaması daha karmaık ve hâlâ çözülmeme bir konudur. Uyarılmamı PE'li hastalara en az 3 ay süreyle KVA tedavisi uygulanmalıdır. Daha sonra bütün hastalar, süresi belirsiz tedavinin risklerine kar ı yararları açısından de erlendirilirler. Süresi belirsiz antikoagülan tedavi, uyarılmamı ilk proksimal DVT ya da PE ata mını geçiren ve kanama riski dü ük olan hastalarda tavsiye edilir. kinci uyarılmamı DVT ya da PE geçiren hastaların ço unda yine süresi belirsiz tedavi tavsiye edilir (1).

2.1.5.7 Vena Kava Filtresi

VTE hastalarında alt ekstremiteden akci erlere trombüs embolizasyonunu önlemek amacıyla inferior vena kavaya filtre yerle tirilmesi dü ünülebilir. Kalıcı vena kava inferior filtreleri, PE'ye kar ı ya am boyu koruma sa layabilir. Ancak bunlar, DVT atakları ve posttrombotik sendrom gibi bazı komplikasyonlarla ve geç dönemde görülen sekellerle ili kilidir. Günümüzde, venöz filtrelerin VTE'li genel toplulukta sistematik kullanımı tavsiye edilmemektedir. Öte yandan, antikoagülasyon açısından mutlak kontrendikasyonlar oldu unda ve VTE yinelenmesi açısından yüksek bir risk bulundu unda venöz filtreler kullanılabilir (1, 38).

2.2 Nötrofil Gelatinaz li kili Lipokalin (NGAL)

Aynı zamanda migrasyon stimüle eden faktör inhibitörü (MSFI), insan nötrofil lipokalin (HNL), alfa-1 mikroglobulin ili kili protein, siderokalin olarak da bilinen NGAL, 198 aminoasite sahip 3p11 kromozom lokusunda kodlanan bir glikoproteindir (51). İlk defa simian virüs 40 tarafından infekte olmu fare böbrek hücrelerinde bulunmu tur (52).

İlk olarak Nötrofillerin geç granüllerinde ke fedilmi olmasına ra men, aynı zamanda non neoplastik meme duktusları, böbrek, karaci er, akci erler, trakea, ince barsaklar, kemik ili i, prostat, adipoz doku ve makrofajlar gibi birçok insan dokusunda güçlü ekspresyonu izlenmi tir. Zayıf düzeyde ya da hiç ekspresyon izlenmeyen dokular ise; normal pankreas,

endometriyal salgı bezleri, periferik kan lökositleridir. Normal beyin, kalp iskelet kası, dalak, testis, overler ve kolonda nerede ise hiç bulunmaz (53). Benign ve malign durumlarda çeşitli düzeylerde ekspresyonu mevcuttur.

2.2.1 Benign ve Malign Hastalıklarda Bozulmuş Ekspresyon

İnflamatuar hastalıklar:

İnflamatuar ve metabolik hastalıklarda NGAL ekspresyonu bozulmaktadır. Pankreatit, menenjit, miyokardit, psöriasis ve periodontit gibi inflammatuar durumlarda NGAL ekspresyonunda yükselme izlenmektedir. Orta şiddette ve ciddi akut pankreatitte 48 saat içinde normal plazma düzeylerine göre yaklaşık 15 kat yükselebilmektedir. Ancak 72 saat, 96 saat gibi uzayan zaman dilimlerinde kan örnekleri alındığında düzelmeye geçmektedir. Menenjitte de serebrospinal sıvıda yaklaşık 6 saat içinde NGAL düzeylerinin belirgin derecede yükseldiği izlenmiştir (54). Fare deneylerinde pürifiye miyozin injeksiyonu ile oluşturulan otoimmün miyokarditte kandaki dolaşan NGAL düzeylerinde yükselme izlenmektedir (55). Ancak farelerde yapılan bu çalışmada akut inflamasyonlarda izlenen erken yükselme yerine 8-9 gün gibi geç dönemlerde yükselme izlenmiştir (55).

Metabolik Hastalıklar:

Obezite, preeklampsi ve böbrek hastalıkları gibi metabolik hastalıklar NGAL ekspresyonunda disregülasyon ile ilişkilidir. Obezite; özellikle vücut kitle indeksinin 30kg/m^2 olması, düşük seviyede kronik inflamasyon ve insülin rezistansı ile ilişkilidir. Bu için yapılan çalışmalarda ağırlı kilolu fare modelleri ve insan deneklerde adipoz doku NGAL düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (56). Yine çalışmaları sağlıklı insanlarda insülinin dolaşan kandaki NGAL seviyelerini belirgin yükselttiğini göstermiştir (57). Gebelikte preeklampsi durumunda da sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksekliği ile doğru orantılı olarak dolaşımdaki NGAL düzeylerinin belirgin

yükselmiş oldu ve fetal ve maternal komplikasyonlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (58). NGAL'in belirgin yükselmesine sebep olan diğer metabolik durumlar ise ateroskleroz ve hepatittir (59). Hem akut hem de kronik böbrek hastalıkları NGAL ekspresyonunda metabolik düzensizlikler meydana getirerek ekspresyonunu artırmaktadırlar. Kronik böbrek hastalıklarında fare modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda NGAL, genel ekspresyonu en fazla yükselen belirteçtir (60). Hasar görmüş böbrekte özellikle de proksimal kıvrımlı tübüllerde sentezinin normalden daha fazla artmış olduğu görülmektedir (51).

Skemik renal hasarda böbrek dokusunda NGAL düzeyleri sadece 3 saat içinde 10 kat artı gösterebilmektedir (61). Dahası yükseli kalıcı olmakta, hastalığın başlangıcından itibaren günler sürebilmektedir. Dolayısıyla Erken yükselme ve sebat etme NGAL'i akut böbrek yetmezliğinde yüksek derecede sensitif bir biyo-belirteç haline getirmektedir (51). Kronik böbrek hastalıkları da aynı akut böbrek yetmezliği gibi yüksek NGAL düzeyleri ile seyretmektedir (51).

Maligniteler:

NGAL ekspresyonunun solid ve hematolojik tümörlerde artışı ve klinik sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (51).

2.2.2 NGAL Fonksiyonları

NGAL'in fizyolojik olarak önemli fonksiyonlarından birisi gram negatif bakteriler ve mikobakteri infeksiyonlarına karşı bakteriostatik etkinlik göstermesidir. Siderofor olarak adlandırılan bakteriyel demir bağlayıcı proteinlere güçlü afinite ile bağlanması ve bakteri proliferasyonunu inhibe etmesi sonucu bu etkinliğini gösterebilmektedir (62).

NGAL'in diğer fonksiyonları ise nötrofiller için kemoatraktan rol oynamaları ve hücrel oksidatif stresi inhibe etmeleridir. Fare deneylerinde kalp transplantasyonu

yapılan farelerde NGAL geni çıkarıldı ında nötrofillerin tranplante edilen dokuda birikiminin belirgin derecede azaldı ı izlenmi tir. Bu da akut inflamatuvar cevabın ba rol oyuncularını olan nötrofillerin hedef yerlerine ula abilmeleri için NGAL'e ihtiyaç duyduklarını dü ündürmektedir (51).

2.2.3 NGAL'in Diyagnostik ve Prognostik Belirteç Olarak Rolü

Hastalık durumlarında de i ken ekspresyona sahip olması NGAL'den biyo-belirteç olarak yararlanılabilirli i dü üncesini do urmu tur. Benign hastalıkların yanında akut böbrek hasarı diyagnostik de er olarak en sık çalı ilan konulardan biri olmu tur (51). Bir çalı mada elektif kardiak cerrahi sonrası yo un bakım ünitesinde takip edilen ve akut böbrek hasarı geli en hastalarda 6 saat kadar kısa bir süre içinde üriner NGAL'de artı izlenmesi böbrek hasarının erken bir biyo-belirteci olabilece ini dü ündürmektedir (63). Bir di er çalı mada ise kardiak cerrahi sonrası yo un bakım ünitesinde takip edilen hastalarda akut böbrek hasarı klinik belirti ve bulguları belirmezden 24 saat önce plazma NGAL düzeylerinde artı izlenmi tir (64). Miyokard iskemisi ile NGAL arasındaki ili kinin ara tırılması amacı ile yapılan bir ba ka çalı mada ise indüklenebilir miyokardiyal perfüzyon defekti, kardiyorenal biyo-belirteçler (BNP, NT- Pro BNP, ve kardiak TnI) ve azalmı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile bir böbrek hasarı göstergesi olan NGAL arasındaki ili ki ara tırılmı tir. Nükleer perfüzyon stres görüntülemesi yapılacak hastalar iki guruba ayrılmı , biyo-belirteçler pre ve post stres testte analiz edilmi tir. hastalar dü ük ve yüksek iskemi gurubu olarak ayrılmı lar, dü ük iskemi gurubuna göre, yüksek iskemi gurubunda BNP, proBNP ve cTnI düzeylerinde belirgin yükselme izlenmi tir. Denekler aynı zamanda pre ve post stres testlerde saptanabilir plazma NGAL düzeyleri açısından ara tırılmı ; BNP düzeyleri yüksek izlenen hasta gurubunda saptanabilir NGAL'in de yüksek seviyelerde oldu u izlenmi tir. Kalp ve böbrekler arasındaki çift yönlü sinyalle menin hastalık evrelerinin progresyonunu göstermede önemli oldu u gittikçe daha fazla anla ılmaya ba lanmı tir (65).

Yapılan bir ba ka çalı mada ise inflamasyon ve matrix bozulmasına olan etkileri dolayısı ile kalp yetmezli inde NGAL'in rolü ara tırılmı tır. Deneysel ve klinik açıdan sistematik olarak yetmezli e giden kalpte NGAL düzeyleri gözlemlenmi tir. Bu çalı mada son 6 ay içinde akut koroner sendrom ya amamı , NYHA sınıf II-IV olan,150 stabil kalp yetmezli i hastası ve 20 sa lıklı kontrol hastası izlenmi tir. Hastalarda N-terminal proBNP düzeyleri de ara tırılmı tır. Çalı mada iskemik 66, dilate kardiomyopatisi olan 84 hasta, bu çalı maya ait alt grupta ise deneysel olarak farelerde koroner arter ligasyonu ile transmural miyokard infarktüsü olu turulmu ve yetmezlik geli en kalpten doku örnekleri alınmı tır. Yine aynı çalı mada kronik kalp yetmezli i kolunda kontrol grubuna göre serum NGAL düzeylerinde iskemik ya da dilate kardiyomyopati etyolojilerinden ba ımsız olarak her iki grupta da belirgin artı oldu u izlenmi tir. Çalı mada NGAL serum düzeylerinde izlenen yükselme NT-pro BNP ile korelasyon göstermi tir. Belirtilen çalı madaki Fare modellerinde ise endotelial hücreler ve vasküler düz kas hücrelerinde immun-reaktivite izlenmi ; iskemik bölge ve border zonda ayrıca non iskemik bölgede infiltre olan bazı hücreler ve mikrovasküler endotelial hücrelerde potansiyel olarak granüositlerde antiNGAL immun boyanma gözlemlenmi tir (3).

Yo un bakım ünitesinde takip edilen akut kalp yetmezli i hastalarında NGAL prognostik takip açısından bir çalı mada ara tırılmı tır. Yo un bakım ünitesinde akut kalp yetmezli i ile 186 hasta takip edilmı ; bu hastalarda akut böbrek hasarı geli en grupta geli meyenlere göre akut kalp yetmezli i ve böbrek hasarı arasındaki prognostik ili kinin belirteci olarak kreatinin düzeyleri ve B-tipi Natriüretik peptid ile NGAL'in korelasyonu ara tırılmı tır. Hipotez olarak NGAL düzeylerinin iskemik ya da nefrotoksik hasarda kreatinin düzeylerinden çok daha önce yükseldi i, bu ba lamda akut kalp yetmezli i hastalarında da kötüle en renal fonksiyonun göstergesi olabilece i belirtilmi tir. Aynı zamanda akut kalp yetmezli i hastalarında kısa dönemde mortalite ve mobiditenin göstergesi olan B-tipi natriüretik peptid düzeyleri de NGAL ile korelasyon gösterip

göstermeyece i açısından takip edilmi ; sonuç olarak NGAL'in hastaneden taburculuk esnasında ve 30 gün takipte güçlü bir prognostik indikatör oldu u ve B- tipi natriüretik peptid ile korele olarak yükselme gösterdi i izlenmi tir (4).

2.3 N- Terminal Pro Brain Natriüretik Peptid (N-T pro BNP)

Ventrikül i lev bozuklu u, beyin natriüretik peptidin (BNP) salınmasına yol açan artmı miyokard gerilmesiyle ili kilidir. Akut PE'de BNP ya da N-T pro BNP düzeylerinin, sa ventrikül i lev bozuklu u ve hemodinamik bozulmanın a ırlı nı yansıttı nı gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (66), (41).

Troponin ve N-T pro BNP'nin e zamanlı ölçümlerinin normotansif PE'li hastaları daha do ru sınıfladı ı bulunmu tur. Hem kardiyak troponin T hem de NT- pro BNP düzeylerinin yüksek oldu u grupta PE ile ili kili 40 günlük mortalite %30'u a mı tır. Yalnızca N-T pro BNP yükselmesi olan hastalarda orta düzeyde bir mortalite (%3.7) saptanmı tır; her iki biyolojik belirteç düzeyinin de dü ük olması ise kısa vadedeki prognozun iyi oldu unu göstermi tir (41).

2.4. Ekokardiyografi

Sa kalp, anatomi ve fonksiyonunun karma ıklı ı nedeniyle mümkün oldu u kadar çok planda incelenmelidir. ki boyutlu inceleme bulguları renkli akım Doppler bulgularıyla birle tirilerek anatomik yapı yanında fonksiyonel bilgiler de elde edilir. Ekokardiyografinin avantajları yanında bazı teknik zorlukları da vardır. S V ço unlukla sternum altındadır. Bo luk biçimi düzensizdir. Endokard trabeküllerden dolayı düzgün yüzeyli de ildir. Gö üs bo lu undaki yeri pozisyona ba lı olarak de i kendir.

2.4.1 ki Boyutlu Ekokardiyografi

Normalde kalp apeksine kadar uzanmayan ve tabanı triküspit anülüs düzlemi olan S V'nin, SV'nin uzun eksen uzunlu unun 2/3'ünü geçmemesi gerekir. Bu oran e er 2/3'ü

geçmiş ancak 1/1 oranından küçükse hafif S V geni lemeden, oran 1/1 ise orta derecede geni lemeden ve 1/1'den büyük ve apeksin büyük kısmını veya tamamını S V olu turuyorsa ileri geni lemeden söz edilebilir. Aynı ekilde, sağ atriyum için kabaca sol atriyum boyutlarının alınması, sağ atriyal dilatasyonu düşündürür. Kalitatif yöntemler ilk bakışta ekokardiyografiyi yapanın S V ve atriyumu genileten nedenlere odaklanmasını sağlaması bakımından oldukça yönlendiricidirler. S V boyutlarının değerlendirilmesinde kullanılan kantitatif iki boyutlu yöntemler ise kavite çaplarının ve duvar kalınlığının ölçülmesine dayanır. S V kavite çapları en iyi parasternal kısa eksen penceresinde kalbin bazal kesitinin alındığı seviyede ve apikal dört bölge görüntüsünde ölçülür.

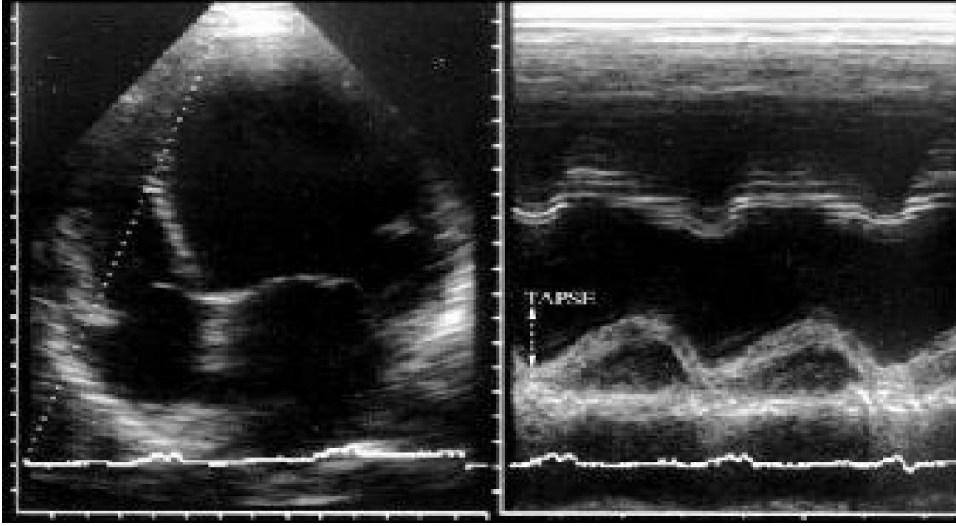
2.4.1.1 Ekokardiyografi ile S V Fonksiyonların Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi

S V fonksiyonları için geliştirilen bir dizi iki boyutlu ekokardiyografik parametre bulunmaktadır. Bunlar, biplane Simpson analizi, triküspit anüler düzlem sistolik hareketi ve S V fraksiyonel alan değişimidir.

Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (TAPSE) ölçümü, S V fonksiyonları hakkında kantitatif bilgi veren TAPSE, standart S V ölçümlerinden birisidir. TAPSE'yi değerlendirmek için apikal dört bölge görüntüsünde, triküspit anülüsün-lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan M-mod trasesi elde edilir. Bu trasede apekse doğru iki hareket gözlenir. Birinci ileri hareket anülüsün sistolik hareketini, ikinci pozitif dalga ise düşük amplitüdü olup atriyum sistolünü gösterir. Yani diyastolik periyodu yansıtır. Triküspit anülüsün ileri itilmesi ile ilgili olduğundan atriyum kompliyansı ve fonksiyonu hakkında fikir verir. Bu iki harekette presistolik incelmeyi bazal seviye olarak alırsak bazal-tepe arasındaki mesafe, sistolik fonksiyon için sistolik hareketin büyüklüğünü verir (ekil 5). TAPSE değerinin 2 cm'den büyük olması ve eimin 4-5 cm/sn olarak gösterilmesi normal sayılır. Diyastolik fonksiyon içinde diyastolik hareketin genliği olan bazal çizgi ile ikinci

hareket yüksekliği alınır. Mesafeler arası fark/sistolik büyüklük oranı atriyal katkıyı verir (56). TAPSE ortalama 25 ± 4 mm, diyastolik hareket 9 ± 2 mm ve atriyal katkı % 37 ± 8 dir (57). Diyastolik fonksiyonu değerlendirilmede yöntemin en önemli avantajı, atriyal fibrilasyon gibi Doppler akım hızları rilerinin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmasıdır.

ekil 5. TAPSE ölçümü



S V Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Parametreler

SV izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRZ)

SV IVRZ, Dopplerle rutinde aort kapamı klicki ile mitral akım başlangıcı arasındaki süre olarak ölçülür. Ancak bu metodu aynı şekilde S V'ye uygulamak mümkün değildir. Pulmoner arter Doppler akım örneğinden R dalga başlangıcında pulmoner arter (R-PA) ejeksiyon sonu süresi ile triküspit kapak Doppler akım örneğinden R dalgasından triküspit kapak akım başlangıcı (R-TV) süresi ölçülerek $IVRZ=(R-TV \text{ akım başlangıcı})-(R-PA \text{ akım sonu})$ olarak hesaplanır. Normal yetişkinlerde IVRZ 50 yaş ve altındakilerde 21 ± 7 msn, 50 yaş üzerinde ise 33 ± 19 msn olarak kabul edilir.

S V Miyokard Performans İndeksi (Tei- İndeksi):

İlk kez Tei (59) ve arkadaşları tarafından tanımlanan miyokard performans indeksi (MP) ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonunu gösterir (60). İndeks pulsed wave Doppler traselerinden elde edilen izovolümetrik kasılma ve geveme zamanları toplamının ejeksiyon zamanına oranı ile elde edilir. Ancak triküspit ve pulmoner arter ileri akım kayıtlarının birlikte alınması mümkün olmadığından kayıtlar ayrı ayrı alınarak birleştirilmek zorundadır. Buna karşın Doku Doppler kayıtlarında MP hesabı daha kolay hesaplanır. İndeksin normal değeri SV için 0.39 ± 0.05 iken S V için 0.28 ± 0.04 olarak bildirilmektedir (61).

Doku Doppler ile elde edilen Tei indeksinin bazı avantajları vardır:

- 1-Hem S V hem de SV fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılabilir.
- 2-Hem sistolik hem de diastolik performansı gösterir.
- 3-Klasik Doppler kayıtlarına göre daha kolay elde edilir.
- 4-Arteryel kan basıncından etkilenmez
- 5-Kalp hızı 50 ile 120 atım/dk da düzeltme gerekmez.
- 6-Ventrikül geometrisine bağlı değildir.
- 7-Yüklenme durumundan ve triküspit kapak yetmezliğinden etkilenmez

Dezavantajları ise; Kalp hızı 120/dk üzerinde güvenilirliği belli değildir, atrial fibrilasyonlu hastalarda test edilmemiştir.

2.4.1.2 S V'nin Doku Doppler ile De erlendirilmesi

Doku Doppler görüntüleme miyokard hareket hızının analiz esasına dayanan yeni bir ekokardiyografik yaklaşımdır. Doku Doppler görüntülemesinde aynı Doppler kuralları geçerlidir. Ancak konvansiyonel Dopplerde yüksek frekanslı ve düşük amplitüdü kan hücrelerinin hızı ölçülürken, doku Doppler ile miyokard sinyalleri düşük hız ve yüksek amplitüdü olarak ölçülür.

Doku Doppler görüntüleme ile elde edilen hızlar, sadece miyokard kasılması ve gevemesinden değil aynı zamanda kalbin rotasyonundan da etkilenir. Ancak uzun aks boyunca ventriküllerin rotasyonu minimaldir ve apeks kalp siklusu boyunca sabittir. Bu yüzden doku Doppler ile anülüs hareketlerin izlenmesi bize global ventrikül fonksiyonu hakkında bilgi sağlar.

Spektral pulsed wave doku Doppler yöntemi ile maksimal hızlar ölçülür. Miyokard diyastolik/sistolik fonksiyonların objektif değerlendirilmesine olanak sağlar. Parasternal kısa aks, uzun aks ve apikal dört bölümlük kesitlerde, triküspit anülüs lateral köşeden alınan pulsed doku Doppler görüntüleri S V fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Son yapılan çalışmaların birinde pulmoner arter basıncından bağımsız olarak S V sistolik fonksiyonunun tespitinde triküspit anülüs sistolik hızın önemi gündeme gelmiştir. Pulsed wave doku Doppler ile sistolik/diyastolik triküspit anülüs hızlarının ve zaman intervallerinin ölçülmesi mümkün olmaktadır. Sistolik ejeksiyon sırasında oluşan triküspit anülüs hızı (Sm) ile S V fonksiyonları değerlendirilmektedir (62). Benzer şekilde erken diyastolik anülüs hız (Em) ve geç diyastolik triküspit anülüs hız (Am) ve Em/Am oranı diyastolik fonksiyon değerlendirilmesine imkân sağlar.

Kukulski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada S V miyokard hızları yaklaşık olarak Sm 12,2±2,6, Em 12,9±3,5, Am 11,6±4,1 olduğu gösterilmiştir. Zirve sistolik hızlar ya da

beraber dü erken, mitral akım hızlarında oldu u gibi ya la beraber erken diyastolik hızlar azalır, geç diyastolik hızlar artar. S V erken diyastolik hareket lateral duvarda septuma göre daha erken ba lar. Normal bireylerde S V sistolik ve diyastolik zirve hızları solunumsal de i im gösterirler (63).

Doku Doppler ile alınan triküspit anülüs kayıtlarında; Em ve Em/Am oranının, göreceli önyükten ba ımsız oldu u ve S V diyastolik fonksiyonlarını de erlendirmede en güvenilir parametre oldu u gösterilmi tir (64). S V'de longitudinal plandaki hızlar, SV'den daha yüksek bulunur. Radyal planda ise SV hızları daha yüksektir. SV'den farklı olarak S V bazal segment hızları anüler hızlardan daha yüksek bulunur.

S V triküspit anülüs diyastolik hızları, önyük de i ikliklerinden, geleneksel pulsed wave dopplere göre daha az etkilenir. Sistolik öne hareketin 11,5 cm/sn nin altında olması % 90 duyarlılık % 85 özgüllükle S V EF sinin % 50 nin altında oldu unu gösterir (65).

2.4.2 S V'de Fizyopatolojik Durumlar

Basınç yüklenmesi, hacim yüklenmesi ve miyokard fonksiyon bozuklu u olmak üzere ba lıca üç tip S V fonksiyon bozuklu u bildirilmi tir.

Basınç yüklenmesi (pulmoner hipertansiyon) nedenleri:

a.S V çıkı yolu darlıkları

b.Primer ve sekonder nedenlere ba lı pulmoner vasküler direnç artı ı

c.Sol kalp hastalıkları; SV diyastol sonu basıncını yükselten durumlar (kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalı ı, aort darlı ı ve yetersizli i), diyastolik fonksiyon bozuklu u (restriktif ve hipertrofik kardiyomiyopatiler, hipertansif kalp hastalı ı), sol atriyum basıncını arttıran durumlar (mitral darlı ı ve yetmezli i, miksoma)

Basınç yüküne maruz kalan ventrikülde miyokard hipertrofisi gelişir. Normalde serbest duvar kalınlığı 5 mm'den azdır. Miyokard kalınlarken erkenden ventrikül dilatasyonu ve triküspit yetmezliği ve de ik derecede pulmoner yetmezlik gelişir. Septumda paradoks hareket (sistolde düzleşme) gözlenir. SV geometrisi bozulur. Erken diyastolde distorsiyon gelişir. Diyastolik dolu örneği de vardır. E küçük, A belirgin, IVRZ uzamıştır. Progressif afterload artışı sistolik performansı azaltır. S V hipertrofisi metabolik istem-sunu dengesini bozarak kronik iskemik hasarla miyokard kontraksiyon bozukluğuna ve fibroze sebep olur. Sonunda S V yetersizliği a ikâr hale gelir. Sağ atriyum genişler, boyun venlerinde belirgin "a" dalgaları, daha ilerlemiş dönemde "v" dalgaları görülür. Triküspit ve pulmoner kapak yetmezlikleri atım hacmini ve kardiyak output'u azaltır. Su ve tuz birikimi ile sağ kalp bozuklukları daha da genişler, yetmezlik akımları artar. Böylece kısır döngü ortaya çıkar. Geç dönemde PAB aort basıncına erişir, arteriyel hipoksi gelişir.

Hacim yüklenmesi:

- 1-Atriyal seviyede intrakardiyak sol-sağ antlar
- 2-Sağ kalp kapak lezyonları: ağırlık triküspit ve pulmoner yetmezlikler
- 3-Sistemik antlar

Yukarıda sıralanan durumların tümü S V hacim yüklenmesine yol açar. SV, hacim yüklenmesini iyi tolere eder. Çoğu kez sistolik fonksiyon korunmuştur. Ventrikül kavitesi genişler, biçimi de vardır. Normalde S V genişliği, SV genişliğinden azdır. SV'ye e itilmesi dilatasyonunu gösterir. Beraberinde anormal septal hareket gelişir. Diyastolde SV'ye doğru, sistolde S V'ye doğru hareket gözlenir veya diyastolik düzleşme dikkati çeker. Sağ atriyum genişler, SV geometrisi bozulur. Geç diyastolde distorsiyon görülür. SV diyastolik dolu örneği de vardır. E dalga amplitüdü artar, A dalga amplitüdü azalır

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Popülasyonu

Bu çalışmaya, Nisan 2013 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'na akut pulmoner emboli belirti ve bulguları ile başvurarak, takip eden hekim tarafından uygun görülmesi halinde çekilen toraks BT'de pulmoner emboli tanısı kesinleştirilmiş 18-80 yaş arası 51 hasta alındı. Vaka grubu risk sınıflaması açısından heterojen olup, grupta Avrupa Kalp Cemiyeti 2008 Akut Pulmoner Emboli tanı ve tedavi kılavuzuna göre tüm risk gruplarından hastalar mevcuttu. Kontrol grubu olarak da yine aynı bulgularla acil servise başvuran ve ilgili hekim tarafından uygun görülerek istenen toraks BT'de akut pulmoner emboli saptanmayan ya da pulmoner emboli belirtileri ile başvurmasına rağmen Eko bulguları emboliyi desteklemediği için toraks BT çekilmeyen 18-80 yaş arası 30 adet hasta çalışmaya alındı. Çalışma kriterlerine uymayan hastalıkların listesi Tablo 8'de belirtilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, komorbid durumları ve VTE açısından risk faktörleri (immobilizasyon, malignansi ve kemoterapi, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, 30 gün içinde cerrahi operasyon, ve derin ven trombozu öyküsü) sorgulandı; bunlardan malignite, gebelik, aktif sistemik romatizmal hastalığı olanlar daha önce de bahsedildiği üzere sistemik inflamatuvar hastalıklar ve malignitelerde yükselebildiğinden ayrıca gebelikte de herhangi bir sistemik patoloji olmaksızın yükselebildiğinden (67) çalışmamızın bulgularını etkileyebileceğinden çalışmaya dahil edilemedi. Çalışmaya alınan tüm hastaların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy ve kiloları, aterosklerotik risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı gibi), glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum,

hemoglobin, beyaz küre, trombosit, -varsa troponin I, C-Reaktif protein de erleri kaydedildi. Beden kitle indeksleri (BK) [Kilo/(Boy)²] hesaplandı.

Çalı manın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunlu u, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar Sayısı 2013/374). Tüm hastalara çalı ma hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı.

Tablo 7. Dı lama Kriterleri

-
- * Akut böbrek yetmezli inde olan hastalar
 - * Kronik böbrek yetmezli i olan hastalar
 - * Kanser Hastaları
 - * Sepsisteki hastalar
 - * Aktif sistemik romatizmal hastalı ı olan hastalar
 - * Bir saatten fazla hemodinamisi bozulmu olan oktaki hastalar
 - * E zamalı akut serebrovaskuler olay (SVO) geçirdi i tespit edilenler
 - * Akut kardiyak hasar belirteçleri olan akut koroner sendrom hastaları (akut koroner hadiseye ba lı kardiyak iskemi biyobelirteci yüksekli i, ekokardiyografide ventrikül duvar hareket bozuklu u gibi)
 - * Sepsis hastaları dı nda akut infeksiyon bulguları izlenen hastalar (Pnömoni, drar yolu infeksiyonu vb.)
 - *Çalı maya katılmaya onam vermeyen hastalar
 - * Gebe hastalar
 - * Kronik karaci er hastalı ı olanlar
 - *Aynı zamanda ba ka çalı maya dahil edilen hastalar
-

3.2 Elektrokardiyogram ve Ekokardiyografi

Tüm hastalara elektrokardiyogram (EKG) çekilerek akut PE bulguları açısından değerlendirildi. EKG’de aşağıdaki bulgular araştırıldı:

- a) S1Q3T3 bulgusu
- b) Prekordiyal derivasyonlarda T-negatifliği
- c) Sağ dal bloku
- d) S1Q3 bulgusu
- e) S1S2S3 bulgusu
- f) Sinüs taşikardisi
- g) Atriyal fibrilasyon
- h) Anteriyor derivasyonlarda ST-segment elevasyonu

Tüm hastalara baş vuruda transtorasik ekokardiyografi (EKO) yapıldı. EKO’da LV end diyastolik ve end sistolik çapları, sol atriyum çapı, S V değerlendirilmesi ve sağ ventrikül sistolik hareketi (S V Sm)) ve kapak bozukluklarına yönelik konvansiyonel ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti ölçüm kılavuzlarına uygun olarak alındı ve kaydedildi (68). Sistolik PAB, triküspit kapak yetersizlik akım jeti üzerine continuous wave Doppler düzülerek elde edilen zirve hızından Bernoulli denklemi ile hesaplandı.

S V sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilebilmesi amacıyla S V Sm, Em, Am hesaplandı. Ayrıca yine doku doppler görüntüleme kullanılarak S V interventriküler kontraksiyon zamanı (ICT), relaksasyon zamanı (IRT), ejeksiyon zamanı (ET) elde edildi ve bu parametrelerin kullanılması ile S V sistolik ve diyastolik fonksiyon göstergesi olan miyokard performans indeksi (Tei indeksi; MP) elde edildi [MP = (IRT+ICT)/ ET]. Ayrıca S V fonksiyon göstergelerinden olan Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (TAPSE) ölçümü yapıldı. Yine vena cava inferior genişliği i inspiryum ve ekspiryumda hesaplanarak vena cava kollaps indeksi hesaplandı. Apikal dört bölük görüntüde pulsed wave imleci diyastolde mitral kapak uçlarına yerleştirilerek; E ve

A hızları ile E deselerasyon zamanı (EDZ) ölçüldü. EKO için Philips Envisor C HD (Philips Medical Systems, Andover, MA, ABD) model ekokardiyografi cihazı kullanıldı.

3.3 Çok Kesitli Pulmoner BT Anjiyografi

Tüm pulmoner emboli hastalarına çok kesitli pulmoner BT anjiyografi (Siemens SOMATOM Sensation 64, Siemens, Erlangen, Germany) yapıldı. BT görüntüleme EKG ayarlamasız yapıldı ve pulmoner parankimin apeksinden bazaline kadarını içerdi. 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. Çok kesitli pulmoner BT anjiyografilerden elde edilen filmler bir radyoloji uzmanınca değerlendirildi ve raporlandı.

Hastalar, ana pulmoner arterlerde trombüs olanlar ve ana pulmoner arterlerde trombus olmayan, ancak segmenter ve ya subsegmenter dallarda trombus olanlar ekinde iki gruba ayrıldı.

3.4. Laboratuvar Analizi

Hastalara akut PE tanısı konduktan sonra tedavilerinde gecikmeye neden olmayacak şekilde, venöz yoldan rutin tetkikleri için alınmış olan kanlardan artı kalan kan örneklerinden elde edilen 2 cc kan, EDTA'lı tüplere aktarıldı. Kan örnekleri bekletilmeden 3000 devirde 10 dk santrifüj edildi. Ayrılan plazma örnekleri NGAL ve N-T Pro BNP için hazırlanmış aynı eppendorflarda -80 derecede muhafaza edildi.

3.4.1 Nötrofil Gelatinaz li kili Lipokalin Ölçümü

Plazma NGAL, saklanan örneklerde EL SA yöntemi ile BioVendor – Laboratorní Medicína A.S. (Çek Cumhuriyeti, Avrupa) markalı insan Lipocalin-2/NGAL ELISA sandwich enzime immunoassay insan lipokalin-2 için kantitatif ölçüm kitleri kullanılarak çalışıldı. Yöntemin sensitivitesi 0,02 ng/ml, çalışma içi ve çalışmalar arası de i im katsayıları (CV) ise sırasıyla %7,3 ve %9,73 olarak verilmiştir.

Standartlar, kalite kontrol solüsyonları ve 30 kez dilüe edilmiş hasta örnekleri poliklonal anti-insan lipocalin-2 antikorları ile kaplanmış kuyucuklara bir saat inkübe edildi. Yıkama amacıyla kullanılan Lipokalin-2 uzaklaştırıldı. Yıkama sonrası biyotin ile etiketlenmiş anti-insan lipocalin-2 antikorları eklendi ve 1 saat inkübe edildi. Bu antikorlar Lipokalin-2 ile bağlandı. Bir daha yıkama sonrası kullanılan biyotin eklenmiş anti-insan lipocalin-2 antikorları uzaklaştırıldı ve ardından ortama streptavidin bağlanmış HRP (Horseradish Peroxidase) konjugatı eklendi 30 dakika inkübe edildi. Son yıkama ile ortamda bulunan sandviç benzeri katmanla bağlanmamış olan HRP konjugatı uzaklaştırıldı. Kalan konjugata reaktif TMB (3,3'-5,5"-tetrametilbenzidin) solüsyonu eklendi. Renk birikimini engellemek amacıyla Reaksiyon asidik solüsyon ile sonlandırıldı. Ortaya çıkan sarı renkli ürüne 450 nm ile 630 nm dalga boyuna ayarlanmış mikrokatman spektrofotometreler ile 5 dakika absorbans ölçümleri yapıldı. Yedi standart dilüsyondaki NGAL değerlerinin absorbansı ile standart eğrisi çizildi ve plazma örneklerinin absorbansları değerlendirilerek NGAL düzeyi ng/ml biriminde hesaplandı.

3.4.2 N-Terminal Pro Brain Natriüretik Peptid Ölçümü

Hastalardan toplanmış olan plazma örnekleri N-T pro BNP örnekleri Elisa Yöntemi ile Usen Life Science (Amerika Birleşik Devletleri) kiti kullanılarak çalışıldı. Yöntemin sensitivitesi 12 pg/ml'den az, çalışma içi ve çalışmalar arası de i im katsayıları (CV) ise sırasıyla %10'dan az ve %12'den az olarak verilmiştir.

Hastaların serum örnekleri ve standartlar biyotin ile konjuge edilmiş anti N-T pro BNP antikolları içeren solüsyon ile beraber N-T pro BNP'ye özel anti-N-T pro BNP antikollarla kaplı mikro kuyucuklara eklendi. 1 saat 37°C'de inkube edildi. Oluşturulan solüsyon aspire edildi yıkama yapıldı. Yıkama aşamasında bağlanmayan N-T pro BNP - anti-N-T pro BNP kompleksi uzaklaştırıldı. Bir sonraki aşamada avidin ile konjuge edilmiş HRP (Horseradish Peroxidase) eklendi, bu antikollar daha önce mikro kuyucuklara emdirilmiş antikollara bağlanan N-T pro BNP - anti- N-T pro BNP kompleksi'ne bağlandı. Tekrar yıkama aşamasında bağlanmayan HRP bağlanmayan N-T pro BNP - anti- N-T pro BNP kompleksi uzaklaştırıldı. Daha sonra HRP ile reaksiyona girecek olan reaktif substrat ortama eklendi. Sonuç olarak serum örneğindeki N-T pro BNP miktarı ile orantılı renkleme oldu, absorbanslar 450nm'de ölçüldü. Sekiz standart dilüsyondaki N-T pro BNP değerlerinin absorbansı ile standart eğri çizildi ve serum örneklerinin absorbansları değerlendirilerek N-T pro BNP düzeyi pg/ml biriminde hesaplandı.

3.5 Statiksel Değerlendirme

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) Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan veriler median \pm çeyreklerarası 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. Tüm veriler için ortalamanın iki tarafında standart hatanın bir katsayısıyla çarpılması ile güven aralığı hesaplandı. ROC(Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılarak NGAL'in akut PE hastalarında akut böbrek hasarı gelişen grubunda kestirme değeri, duyarlılığı, seçiciliği, pozitif ve negatif

tahmin de erleri hesaplandı. Ortalamanın iki tarafında standart hatanın bir katsayısıyla çarpılması ile güven aralığı hesaplandı. P de erinin <0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Vaka ve Kontrol Gurubu Karşılaştırılması

4.1.2 Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmamıza alınan 82 hastanın, 51'i (%62) PE gurubu, 31'i (%38) kontrol gurubu idi. PE tanısı kesin olan hastalardan oluşan PE gurubunda, 51 hastanın 28'i (%54,9) kadın, 23'ü (%45,1) erkek; PE tanısı dışı olan kontrol gurubunda ise 31 hastanın 16'sı (%51,6) kadın, 15'i (%48,4) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması PE gurubunda, $59,51 \pm 16,70$, kontrol gurubunda $57,61 \pm 15,88$ idi. Her iki grup cinsiyet ve yaş açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (her iki de iken için, p de eri $>0,05$) (Tablo 4.1).

Vaka ve kontrol gurubu arasında PE için de risk faktörü sayılan Koroner Arter Hastalığı (KAH), Hipertansiyon (HT), Diyabetes Mellitus (DM), ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark yoktu (tüm de ikenler için p de eri $>0,05$).

PE için zemin hazırlayan önceden geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü, immobilizasyon, hormon replasman tedavisi ve önceden geçirilmiş PE etkenleri vaka gurubunda daha fazla idi ve kontrol gurubu ile aralarında anlamlı fark mevcuttu (tüm de ikenler için p de eri $<0,05$). Fizik muayene ya da USG ile tespit edilen DVT, sadece vaka gurubundaki hastaların 19'unda mevcuttu. Kontrol gurubunda DVT tespit edilen hasta yoktu.

Fizik muayene bulgularından boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKI) açısından vaka ve kontrol gurubu arasında anlamlı fark izlenmedi. (tüm de ikenler için p

de eri >0,05). Sistolik kan basıncı vaka gurubunda ortalama 111,66 ±18,34 mmHg, kontrol gurubunda ortalama ise 126,88±19,77 mmHg; diyastolik kan basıncı vaka gurubunda ortalama 71,96 ±11,22 mmHg, kontrol gurubunda ise 78,87±9,54 mmHg; ortalama kan basıncı ise vaka gurubunda 84,54±13,12 mmHg, kontrol gurubunda 95,53±12,29 mmHg izlendi. Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları açısından her iki gurup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (tüm de i kenler için p de eri <0,05) PE grubunda ortalama kalp hızı 101,61/dk ±16,64; kontrol gurubunda ise 87,03/dk ±16,83 idi. Her iki gurup kar ıla tırıldı nda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p de eri <0,01). Hastaların kalp hızının sistolik kan basıncına bölünmesi ile ok indeksi elde edildi. ok indeksi 1 olan hasta sayısı vaka gurubunda 21 (%38,88; n=51) kontrol gurubunda ise 4(%7,84; n=31) idi. ok indeksi yönünden her iki gurup arasında anlamlı fark bulunmakta idi (p de eri <0,05) (Tablo 8).

PE gurubunda Wells puanı (3 olasılıklı) medyan de eri 2 (2-3,%25-75), Cenevre puanı (3 olasılıklı) medyan de eri 2 (medyan: %25-%75) olarak tespit edildi. Kontrol gurubunda ise Wells puanı medyan de eri 1 (medyan:%25-75), Cenevre puanı medyan de eri 1 (medyan:%25-75) idi. Her iki çalı ma gurubu klinik olasılık de erlendirme puanlaması (wells puanlaması, Cenevre puanlaması)' na göre istatistiksel olarak kar ıla tırıldı nda anlamlı bir fark tespit edildi (tüm de i kenlerin p de eri <0,01).

Vaka ve kontrol gurubu hastalarında ba vuru anındaki kreatinin ve takip peak kreatinin düzeyleri izlendi. Bazal kreatinin düzeyine göre 1,5-1,9 kat veya >0,3mg/dl kreatinin artışı akut böbrek hasarı (ABH) olarak kabul edildi (69). Vaka gurubunda 6 (%11,7; n=51), kontrol gurubunda ise 1 ki ide (%1,9; n=31) ABH geli mi oldu u tespit edildi. Guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. (p de eri >0,05).

Vaka gurubunda ortalama hastanede yatı süresi $7,69 \pm 5,73$ gün, kontrol gurubunda ise $2,23 \pm 2,66$ gün olarak izlendi. Her iki grup birbiri ile kıyaslanınca istatistiksel olarak fark anlamlı idi ($p < 0,01$).

Vaka gurubunda 2 ki ide (%3,92) pulmoner emboli nedeni ile hastaneye yeniden yatı izlendi. Kontrol gurubunda 30 günlük takip süresince PE izlenmedi. PE sebebiyle hastaneye yatırılan 51 hastanın 30 günlük takip içinde 5 (%9,8; $n=51$)'sı kaybedildi vaka gurubunda ise 1 ki i (%3,22; $n=31$) kaybedildi.

Tablo 8. Çalışma Gurubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellikler	PE Gurubu n=51	Kontrol Gurubu n=31	P
Ya (yıl) (ortalama \pm SD),	59,51 \pm 16,70	57,61 \pm 15,88	0,61
Kadın / Erkek , n (%)	28 (54,9) / 23 (45,1)	16 (51,6) / 15(48,4)	0,77
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,81 \pm 4,43	27,79 \pm 4,46	0,32
E lik Eden Komorbid Durumlar			
KAH, n (%)	4 (7,8)	6 (19,4)	0,177
DM, n (%)	6 (11,8)	6 (19,4)	0,36
HT, n (%)	18 (35,3)	12 (38,7)	0,76
Sigara, n (%)	9 (17,6)	7 (22,6)	0,60
Risk Faktörleri			
mmobilizasyon, n (%)	12 (23,5)	2 (6,5)	0,046
Cerrahi, n (%)	15 (29,4)	0 (0)	0,001
OKS-HRT, n (%)	6 (11,8)	0 (0)	0,047
Geçirilmiş PE, n (%)	3 (0,05)	0 (0)	0,235
Fizik Muayene Bulguları ve Klinik Bulgular			
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

OKB, (mm/Hg),(ortalama±SD)	84,54±13,12	95,53±12,29	<0,001
ok ndeks 1	21 (38,88)	4 (7,84)	0,011
DVT, n (%)	19 (37,2)	0 (0)	<0,001
Klinik olasılık skorlamaları			
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
Sonlanım Noktaları			
Akut Böbrek Hasarı n (%)	6 (11,7)	1 (3,22)	0,245
Hastaneye Yeniden Yatı (%)	2 (3,92)	0 (0)	0,52
Mortalite, n (%)	5 (9,80)	1 (3,22)	0,40
Hastanede Yatı Süresi (gün), (ortalama±SD)	7,69±5,73	2,23±2,66	<0,001

KAH: Koroner Arter Hastalığı; DM: Diyabetes Mellitus; HT: Hipertansiyon; OKS: Oral Kontraseptif; HRT: Hormon Replasman Tedavisi; SD : standart deviasyon; SKB: Sistolik Kan Basıncı; DKB: Diyastolik Kan Basıncı; OKB: Ortalama Kan Basıncı; DVT: Derin Ven Trombozu;

4.1.3 Ekg Bulguları

Çalışmamıza dahil edilen hastaların Ekg bulguları; tamamen normal Ekg, sinüs ta ikardisi, S1Q3T3 varlığı, S1Q3 varlığı, S1S2S3 varlığı, V1-V2 ST depresyonu ve/veya T inversiyonu varlığı, S1S2S3 varlığı atrial fibrilasyon ve sağ dal bloğu açısından değerlendirildi.

Tamamen normal Ekg bulguları, sinüs ta ikardisi, prekordial T inversiyonu, S1Q3T3, S1Q3 izlenen hasta sayıları açısından vaka grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu (p değeri <0,01). Atrial fibrilasyon izlenen hasta sayısı vaka grubunda 2 (%3,92; n=51), kontrol grubunda ise 3 (%9,67; n=31) idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Sağ dal bloğu, S1Q3 izlenen hasta sayısı vaka grubunda sırası ile 8 (%39,21; n=51) ve 3 (%5,88; n=51) iken, kontrol grubunda bulunmamakta idi.

Tablo 9. Çalışma Gurubunun EKG Bulguları

EKG bulguları	PE gurubu n:51		Kontrol gurubu n:31		P
	n	%	n	%	
Normal	4	7,84	21	67,74	<0,001
Sinüs ta ikardisi	32	62,74	5	16,12	<0,001
Atriyal fibrilasyon	2	3,92	3	9,67	0,36
T inversiyonu	14	27,45	2	6,45	0,02
S1Q3T3	20	39,21	1	3,22	<0,001
S1Q3	8	15,68	0	0	0,02
RBBB	3	5,88	0	0	0,30

EKG: Elektrokardiyogram; PE: Pulmoner Emboli; RBBB: Sağ Dal Bloku

4.1.4 Ekokardiyografi bulguları

Vaka ve kontrol gurupları Eko bulguları açısından kıyaslandı. Sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol atriyum çapı, ejeksiyon fraksiyonu, mitral A dalgası, mitral EDZ, TAPSE, S V Sm, Am, doku doppler ile S V' den elde edilen ICT ve IRT değerleri, S V MP ve mitral E/A arasında her iki gurupta anlamlı fark izlenmedi (p değeri >0,05). S V çapları, mitral E dalgası, S V Em, vena cava inspiryum ve ekspiryum çapları arasında ise iki gurup arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi (p değeri <0,01). IVC kollaps indeksinde vaka ve kontrol gurubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlendi. (p<0,005). Doku doppler ile hesaplanan S V MP (Tei indeksi) açısından her iki gurup arasında anlamlı fark mevcuttu (p değeri = 0,005)

Vaka gurubunda 43 (%84; n=51) kontrol gurubunda ise 7 (%22,58; n=31) hastada S V çapı 3,5 cm (Eko'da S V dilatasyon bulgusu) izlendi. İki gurup arasındaki fark anlamlı idi. S V/ SV oranı 1'den büyük olan hasta sayısı vaka gurubunda 28 (%54,90; n=51) kontrol gurubunda ise 2 (%6,45; n=31) idi ve iki gurup arasında anlamlı fark

mevcuttu. Triküspit yetmezli i 2 ve üzeri olan hasta sayısı vaka gurubunda 15 (%29,41; n=51), kontrol gurubunda 4 (%12,90; n=31 idi her iki gurup arasında anlamlı fark mevcuttu. (tüm de i kenlerde p de eri <0,001). Vaka gurubunda ortalama pulmoner arter basıncı 48,98 ±14,41 mmHg; kontrol gurubunda ise 29,19±12,15 mmHg idi (p de eri <0,001)

Tablo 10. Çalı ma Gurubunun Konvansiyonel Ve Doku Doppler Bulguları

	PE gurubu	Kontrol gurubu	P de eri
SV DSC (cm),(ortalama±SD)	4,46±0,62	4,45±0,38	0,96
SV SSC (cm), (ortalama±SD)	2,84±0,60	2,72±0,42	0,33
S V DSC (cm), (ortalama ± SD)	4,50±0,62	3,44±0,52	<0,001
SA (cm), (ortalama±SD)	3,71±0,75	3,59±0,72	0,49
EF (%),(ortalama±SD)	57,88±5,38	58,96±3,61	0,32
Mitral E (cm/sn), (ortalama±SD)	54,82±19,68	68,19±18,50	<0,05
Mitral A (cm/sn), (ortalama±SD)	76,70±18,97	79,00±19,64	0,61
Mitral EDZ (cm/sn), (ortalama±SD)	137,77±44,00	156,25±62,37	0,14
TY *(n), (%)	15 (29,41)	4 (12,90)	<0,001
PAB (mmHg), (ortalama±SD)	48,98±14,41	29,19±12,15	<0,001
TAPSE (cm); (ortalama±SD)	2,15±0,51	2,20±0,32	0,70
S V Sm (cm/sn), (ortalama±SD)	13,09±4,10	14,13±2,95	0,22
S V Em (cm/sn), (ortalama±SD)	8,13±3,20	10,66±3,36	0,001
S V Am (cm/sn), (ortalama±SD)	15,38±5,85	20,04±17,16	0,07
S V IKZ (msn), (ortalama±SD)	65,21±13,49	67,19±12,38	0,51
S V IRZ (msn), (ortalama±SD)	72,01±18,89	66,93±11,71	0,18
S V EZ (msn), (ortalama±SD)	230,88±46,46	260,83±45,00	<0,05
VC nspiriyum Çapı (cm), (ortalama±SD)	1,58±0,54	0,71±0,54	<0,001
VC Ekspiriyum Çapı (cm), (ortalama±SD)	2,11±0,53	1,42±0,38	<0,001

VC Kollaps ndeks	0,26±0,18	0,53±0,25	<0,001
S V MP (Tei indeksi) (ortalama±SD)	61±16	52±11	<0,05
SV Mitral E/A oranı (ortalama±SD)	0,72±0,29	0,94±0,52	<0,05
S V / SV Çap oranı > 1 (n), (%)	28 (54,90)	2 (6,45)	<0,001

SV DSC: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap; SV SSC: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap; S V DSC: Sa Ventrikül Diyastol Sonu Çap; SA: Sol Atriyum; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; Mitral E: Mitral Kapak Erken Diyastolik Akım Hızı; Mitral A: Mitral Kapak Geç Diyastolik Akım Hızı; Mitral EDZ: Mitral Kapak Erken Diyastolik Akım Zamanı; TY: Triküspit Kapak Yetmezli i; PAB: Pulmoner Arter Basıncı, TAPSE: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi; S V Sm, Em,Am: Sırası ile Doku Dopplerde Sa Ventrikül Sistolik Hız; Erken Diyastolik Akım Hızı, Geç Diyastolik Akım Hızı; S V IKZ, IRZ,EZ: Sırası ile Doku Dopplerde Sa Ventrikül nterventriküler Kontraksiyon Zamanı, nterventriküler Relaksasyon Zamanı, nterventriküler Ejeksiyon Zamanı, VC: nferior Vena Cava; S V MP : Sa Ventrikül Miyokard Performans ndeksi; SV Mitral E/A Oranı: Sol Ventrikül Mitral Kapak Erken ve Geç Diyastolik Akım Hızları Oranı; S V: Sa Vantrikül, SV: Sol Ventrikül.

* Triküspit Yetersizli i 2.Derece ve Üzeri Alınmı tır.

4.1.5 Laboratuvar bulguları

Çalı mamıza katılan hastalardan vaka ve kontrol gurupları arasında laboratuvar bulguları olarak arter kan gazı, kan sayımı, potasyum ve glukoz de erleri arasındaki ili ki incelendi inde karbondioksit basıncı ve lökosit de erleri açısından vaka ve kontrol gurubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p de eri < 0,05). Kan pH'ı, oksijen basıncı, oksijen saturasyonu, TnI ve CRP düzeyleri hemoglobin ve RDW de erleri, serum potasyum ve glukoz de erleri açısından anlamlı fark bulunmamakta idi (p de eri >0,05).

Arter kan gazında hipoksi açısından vaka ve kontrol gurubu kar ıla tırıldı nda vaka gurubunda 18 (%35,29; n=51), kontrol gurubunda ise 6 (19,35; n=31) ki ide hipoksi mevcut oldu u izlendi istatistiksel anlamlı fark bulunmamakta idi (p de eri >0,05).

Tablo 11. Çalışma Gurubunun Laboratuvar Bulguları

	Vaka (n=51)	Kontrol (n=31)	P De eri
pH (ortalama±SD)	7,45±0,41	7,43±0,52	0,08
PO2 (mmHg), (ortalama±SD)	71,18±26,29	66,71±14,83	0,40
SaO2 (%)	91,15±8,00	92,86±5,57	0,30
PCO2 (mmHg), (ortalama±SD)	28,34±4,74	32,66±7,43	<0,05
TnI (ng/ml), (ortalama±SD)	0,26±0,38	0,01±0,02	0,40
CRP (mg/L), (ortalama±SD)	56,87±41,69	43,89±45,08	0,60
WBC (x 1000), (ortalama±SD)	11,68±3,96	8,06±2,52	<0,001
Hb (g/dl), (ortalama±SD)	13,16±1,84	13,49±1,42	0,40
RDW (ortalama±SD)	14,54±13,97	11,16±1,78	0,30
Potasyum (mmol/L), (ortalama±SD)	4,30±0,70	4,30±0,84	0,98
Glukoz (mg/dl), (ortalama±SD)	154,10±81,23	123,03±53,99	0,06

PO2: Oksijen Basıncı; SaO2: Oksijen Saturasyonu; PCO2: Karbondioksit Basıncı; TnI: Troponin I; CRP: C- Reaktif Protein; WBC: Beyaz Kan Hücreleri; Hb: Hemoglobin; RDW: Kırmızı Küre Da ılım Geni li i;

4.1.6 Kreatinin, Glomerüler Filtrasyon Hızı

Vaka ve kontrol gurubu kreatinin de er ortalamaları, glomerular filtrasyon hız ortalamaları ve kreatininde bazal de erine göre 1,5-1,9 kat artı ya da 0,30 mg/dl artı olması durumunda akut böbrek hasarı olarak de erlendirilmek sureti ile kar ıla tırıldı. Glomeruler filtrasyon hızı Cockroft Gault formülü ile hesaplandı. Vaka gurubunda ortalama kreatinin de eri 0,84±0,23 mg/dl; kontrol grubunda ise 0,83±0,17 mg/dl idi. Her iki gurup arasında anlamlı fark yoktu (p de eri >0,05). Glomeruler filtrasyon hızı için de her iki gurup arasında anlamlı fark yoktu (p de eri >0,05)

4.2 NGAL ve N-T pro BNP

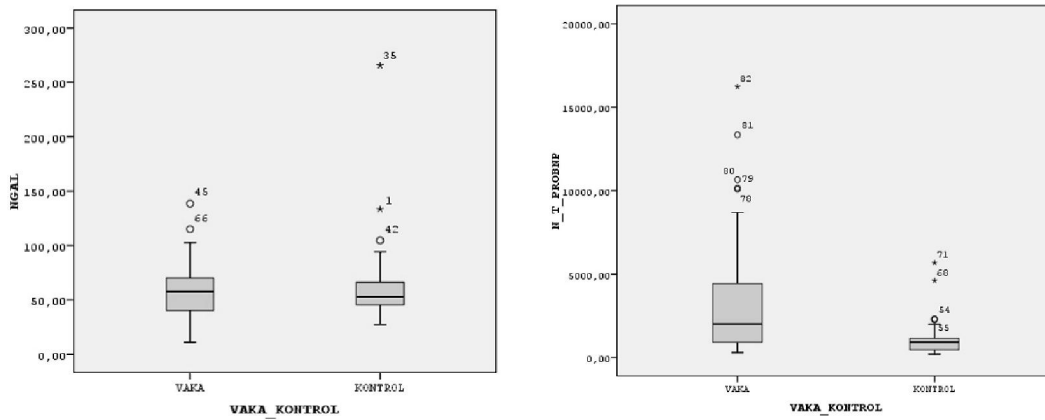
Kolmogrov Smirnov testi ile yapılan analizde NGAL ve N-T pro BNP de erlerinin non-parametrik da ılım gösterdi i tespit edildi. Vaka ve kontrol gurubunda yapılan kar ıla tırmada N-T pro BNP de erlerinde vaka gurubunda kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme izlendi. Ancak N-T pro BNP'nin aksine, NGAL de erlerinde vaka gurubu ile kontrol gurubunda anlamlı fark görülmedi.

Tablo 12. Vaka ve kontrol gurubunda ortalama N-T pro BNP ve NGAL düzeyleri

	Vaka Gurubu (n=51)	Kontrol Gurubu (n= 31)	p De eri
N-T pro BNP (pg/ml),	3434,64 *SE:504,92	1182,42 SE:217,68	0,001
NGAL (ng/ml),	59,30 SE:3,46	65,38 SE:7,79	0,42

NGAL: Nötrofil Gelatinaz İntili Lipokalin; N-T pro BNP: N-Terminal Pro Brain Natriüretik Peptid; SE: Standart Error

ekil 6. Vaka ve Kontrol Guruplarında N-T proBNp ve NGAL Düzeyleri



Nonparametrik da ılım gösteren N-T pro BNP de erlerinin ya , glukoz, nötrofil sayısı, RDW ile pozitif korelasyon (de i kenler için r de erleri $>0,200$; p de erleri $<$

0,05), glomerüler filtrasyon hızı ile negatif korelasyon gösterdi i (r:-0,327; p=0,003) görüldü. Arter kan gazı göstergelerinden Sao2 ve pCO2 ile negatif korelasyon gösterdi i izlendi. (sırası ile r: -0,245 ve -0,239; p=0,027 ve 0,03). Pulmoner embolide sa ventrikül disfonksiyon göstergelerinden olan S V çapı (r:0,624; p<0,005), PAB (r:0,519; p<0,005) ve S V/ SV oranı (r:0,557; p<0,005) ile anlamlı korelasyon gösterdi i izlendi. Ancak, N-T proBNP'nin TAPSE ve S V doku doppler bulgularından S V Em ile negatif korelasyon gösterdi i izlendi (r:-0,412; p< 001). Wells Skoru (r:0,326; p=0,003), ve Cenevre skoru (r:0,453; p<0,005) ile anlamlı korelasyon mevcuttu. Ayrıca vaka ve kontrol grubunda S V dilatasyonu izlenen hastalarda N-T pro BNP de erlerinde anlamlı yükselme izlendi (p de eri<0,05). Her iki grupta da akut böbrek hasarı geli imi ile N-T pro BNP arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Yeniden yatı , exitus, akut böbrek hasarı geli imi gibi sonlanım noktaları kombine edilerek de erlendirildi inde de, N-T pro BNP de erleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi (p de eri>0,05). Miyokard hasar belirteçlerinden TnI (r:0,214; p>0,05) ve inflamasyon belirteci olan CRP (r:0,033; p>0,05) ile N-T proBNP arasında anlamlı korelasyon olmadı ı görüldü.

Nonparametrik da ılım gösteren NGAL de erlerinin ya (r:0,0304; p<0,05), glomeruler filtrasyon oranı (r:0,337; p<0,005), kreatinin (r:0,430; p<0,005) ve potasyum (r:0,268; p<0,05) ile pozitif korelasyon gösterdi i izlendi. Arter kan gazı parametrelerinden pH (r:-0,257; p <0,05), pO2 (r:-0,244; p<0,05), Sao2 (r:-0,291; p<0,01) de erleri ile negatif korelasyon gösterdi i izlendi. TnI ile herhangi bir korelasyon görülmedi (r:0,04; p>0,05).

Eko parametrelerinden PAB, TAPSE, S V Sm, Em, Am de erleri, S V doku doppler parametreleri ile NGAL arasında anlamlı korelasyon görülmedi (p de eri>0,05). inferior Vena Cava Çapları ile de anlamlı korelasyon izlenmedi. Yine S V/SV oranı, S V MP (Tei ndeks) ile yapılan kar ıla tırmada da anlamlı korelasyon izlenmedi. S V dilatasyonu izlenen vaka ve kontrol grubu hastalarında, S V dilatasyonu ile NGAL

düzeyleri arasında anlamlı ili ki izlenmedi (p de eri her iki grupta da >0,05). Kombine sonlanım noktaları için bakıldı nda da NGAL ile anlamlı ili ki izlenmedi (p de eri>0,05). Akut böbrek hasarı geli en hastalarda ise NGAL de erlerinde istatistiksel olarak anlamlı artı izlendi (p de eri<0,05) Wells ve Cenevre Skorları ile yapılan korelasyon analizinde de anlamlı korelasyon izlenmedi.

Son olarak NGAL ve N-T proBNP düzeylerinin her ikisi de, hastane içi prognoz ve yeniden yatı ile anlamlı korele de ildi. Hastanede yatı süresi ise hem NGAL hem de N-T proBNP de erleri ile anlamlı korelasyon gösterdi. NGAL ile N-T proBNp arasında vaka (r:0,122; p>0,05) ve kontrol (r:0,117; p>0,05) gurubu ayrı ayrı incelendi inde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadı ı görüldü.

Çok kesitli pulmoner BT anjiyografik olarak vaka gurubu ana pulmoner arter ve segmenter/subsegmenter gurubuna ayrıldı nda hem N-T proBNP hem de NGAL düzeylerinde emboli lokalizasyonuna göre anlamlı korelasyon izlenmedi. (p de eri >0,05).

Tablo 13. Akut Pulmoner Emboli Gurubunda Emboli Lokalizasyonuna Göre N-T proBNP ve NGAL Düzeyleri

	Ana Pulmoner Arter (n=26)	Segmenter/ Subsegmenter (n=15)	p de eri
N-T pro BNP (pg/ml),	4232,60 SE:775,83	3979,48 SE:856,72	0,84
NGAL (ng/ml),	55,77 SE:23,08	67,97 SE:28,89	0,15

NGAL: Nötrofil Gelatinaz lintili Lipokalin; N-T pro BNP: N-Terminal Pro Brain Natriüretik Peptid; SE: Standart Error

Çalı ma gurubumuzda akut böbrek hasarı geli en grupta NGAL de erlerinde anlamlı yükselme oldu u ve NGAL'in 55,34 ng/ml kestirim de erinde akut böbrek

hasarını öngördürmede % 100 sensitivite ve %57,53 spesitifte'ye sahip oldu u izlendi. (e ri altında kalan alan: 0,801; güven aralı ı 0,697-0,882)

Çalı mamızın sonucunda N-T pro BNP'nin akut PE hastalarında anlamlı artımı oldu u tespit edilirken, NGAL düzeyleri ile anlamlı korelasyon izlenmedi. Konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerden S V çapları, S V/SV oranı, PAB de eri, TY iddeti, mitral E dalgası, vena cava inspiryum ve ekspiryum çapları ve IVC kollaps indeksinde PE hastalarında kontrol gurubuna göre anlamlı dü ü izlendi. Doku doppler ile hesaplanan S V Em, S V MP (Tei indeksi) de erleri PE grubunda anlamlı artı gösterirken, S V Sm ve Am de erlerinde anlamlı fark izlenmedi.

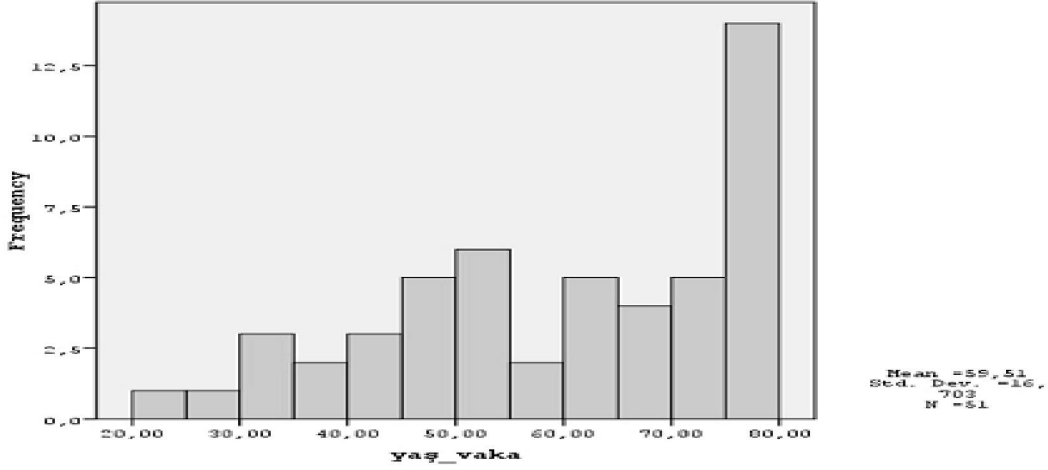
5. TARTI MA

Akut PE, hayatı tehdit eden acil bir kardiyovasküler durumdur. Hastalı ın tanı ve tedavisinde çok mesafe katedilmi olmasına ra men tanının atlanması ya da gecikmi ve/veya uygunsuz tedavi nedeniyle mortalite oranları %7-%11 arasında olmak üzere oldukça yüksek seyretmektedir (70).

Bizim çalı mamızda tespit etti imiz hastane içi mortalite oranı (%7,3) literatürle uyumludur. Akut PE için zemin hazırlayan faktörlerin bilinmesi ve patogenezin daha fazla anlaşılması sonucu hastalı ın önlenmesi daha fazla önem kazanmaktadır. Öte yandan yapılan çalı malar, hastaların pek ço unun halen yeterli VTE proflaksisi almadı ını göstermektedir. Yapılan geni çaplı bir çalı mada,tıbbi ya da cerrahi nedenle VTE riski altında olanların sırasıyla ancak %58,5 ve %39,5'ine efektif tromboproflaksi uygulandı ı gösterilmi tir (71). Epidemiyolojik çalı malar VTE insidansının, kadın ve erkeklerde benzer oldu unu ve ya ile birlikte arttı ını göstermi tir (72). Benzer ekilde çalı mamızda akut PE hastalarının %54'u kadın %45'i erkek hastalardan olu maktaydı. Hastaların ya da ılımlarına bakıldı ında akut PE insidansının ya ile arttı ı bizim ara tırmamızda da açık ekilde izlenmektedir (ekil 14). Çalı mamızda ya ortalması 59,5 yıl olup 60 ya üstü

hastaların oranı %54,9 idi. Yapılan çalışmalarda akut PE için yaş ortalamasının 62 olduğu ve hastaların %65'nin 60 yaş üstü olduğu gösterilmiştir (68).

ekil 7. Akut Pulmoner Emboli Hastalarının Yaş Dağılımları



NGAL'in, inflamatuvar ve metabolik hastalıklarda (54), ateroskleroz ve hepatitte (59), Hem akut hem de kronik böbrek hastalıklarında ekspresyonu artırmaktadır (59). Miyokard iskemisi ile NGAL arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla yapılan bir çalışmada ise indüklenbilir miyokardiyal perfüzyon defekti ile kardiyorenal biyobelirteçler (BNP, NT-Pro BNP, ve kardiyak TnI) ve azalmış LVEF ile NGAL arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kardiyak iskemi biyobelirteçleri yüksek izlenen hasta grubunda saptanabilir NGAL'in de yüksek seviyelerde olduğu izlenmiştir (65).

Ventrikül elevasyonu, beyin natriüretik peptidinin (BNP) salınmasına yol açarak artmış miyokard gerilmesiyle ilişkilidir. Akut PE'de BNP ya da NT-proBNP düzeylerinin, sağ ventrikül elevasyonu ve hemodinamik bozulmanın ayrıntılı yansıttığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (66), (41).

Troponin ve NT-proBNP'nin eş zamanlı ölçümlerinin normotansif PE'li hastaları daha doğru sınıflandırdığını bulunmuştur. Hem kardiyak troponin T hem de NT-proBNP

düzeylerinin yüksek olduğu grupta PE ile ilişkili 40 günlük mortalite %30'una ulaşmıştır. Yalnızca NT-proBNP yükselmesi olan hastalarda orta düzeyde bir mortalite (%3.7) saptanmıştır; her iki biyolojik belirteç düzeyinin de düşük olması ise kısa vadedeki prognozun iyi olduğunu göstermiştir (41).

Ancak güncel literatürde ABY gelişen ya da malignite ve sistemik inflamasyon bulguları olmayan APE hastalarında plazma NGAL düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Teorik olarak APE'de oluşan S-V yetmezliği buna bağlı olarak hemodinamik değişiklikler sonucunda kardiyorenal iki yönlü etkileşim ve sistemik hipoperfüzyon sonucunda oluşması muhtemel kardiyak hasar durumunda erken dönemde NGAL düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenip izlenmeyeceğini saptamayı hedefledik. Bununla beraber APE'de risk sınıflamasında ve prognostik değerlendirilmede yer alan S-V fonksiyon bozukluğu ile korele olarak NGAL'in anlamlı artışı gösterip göstermeyeceğini araştırmayı, artışı izlenmesi durumunda yine kardiyak hasar belirteci olan plazma N-terminal proBNP düzeyleri arasındaki ilişkinin olup olmayacağını, risk katmanlandırılmasında faydalı bir belirteç olup olmayacağını araştırmayı planladık. Ayrıca ikincil olarak APE tanısı ile takip edilen hastaların hastane içi mortalitesi ile NGAL arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır. Ancak elde edilen veriler sonucunda plazma NGAL düzeyleri ile S-V yetmezlik bulguları, N-T proBNP, mortalite, hastanede yatma süresi, hastaneye yeniden yatma gibi sonuçlanım noktalarının yanında; TnI gibi kardiyak hasar biyobelirteçleri ve CRP gibi inflamasyon belirteci arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı. Yalnızca, APE hastalarından akut böbrek hasarı gelişmelerinde anlamlı yükselme izlendi. TnI ve CRP, takip eden klinisyenin öngörmemesi sebebiyle gerek kontrol gerekse vaka gruplarındaki hastaların bir kısmında çalışılmadı. TnI ve CRP'nin NGAL ile korele bulunmamasının, bu kayıp parametre çoklu undan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Ekokardiyografi, masif/submasif PE'de olabilecek S V fonksiyon bozukluğu veya geni lemesinin belirlenmesinde ve masif PE ile karıabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır. S V geni lemesi, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, S V fonksiyon bozukluğunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombüs pulmoner hipertansiyon patent foramen ovale PE'li hastaların ekokardiyografik incelemesinde değerlendirilebilecek parametrelerdir. Ancak bu parametrelerdeki değişiklik esas olarak masif PE'de meydana gelir ve PE'nin ciddiyetini gösterir. Submasif PE olgularında S V'nin geni lemesi erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir. Erken mortalite riski yüksek bu alt grubun belirlenmesinde ekokardiyografik incelemenin yeri önemlidir. Ekokardiyografide S V alanı /SV alanı için normal değer 0,6'dır. S V alanı /SV alanı'nın 1,0'in üzerinde olması ciddi S V fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (73). Benzer şekilde 0,9 olmasının mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (74). Çalışmamızda S V alanı /SV alanı >1 olan hasta sayısının vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olması (P<0.001), mevcut literatür bilgisiyle uyumludur. PE olgularında bu parametrenin değerlendirmesinin de tanıya katkı sağlayacağı düşünülebilir. Bu basit ve değerlendirilmesi kolay parametreler, özellikle şok tablosu ile acil servise gelen ve masif emboliden kuşku kullanılan olgularda yapılacak ilk incelemenin neden ekokardiyografi olması gerektiğini izah etmektedir.

Konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesinde, daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak PAB, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. PAB artışı ile uyumlu olarak VC kollaps indeksi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.

Bu çalı mada konvansiyonel ekokardiyografik inceleme yanında akut PE hastaları ve kontrol grubunun doku doppler ekokardiyografik verilerini de kar ıla tırdık. Daha önce yapılan çalı malarda S V Sm de erinin, S V EF ile anlamlı düzeyde ili kili oldu u gösterilmi tir (75). Bizim çalı mamızda S V Sm de eri ortalama olarak vaka grubunda dü ük olmasına ra men bu dü üklük anlamlı de ildi (13,09 ve 14,13; p de eri >0,05). S V Sm de eri'nin S V EF ile anlamlı düzeyde ili kili oldu u gösterilen yayınların birinde; 60 adet inferior lokalizasyonlu ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü olgusu alınmı , bunların 27'sinde proksimal sa koroner arterde total oklüzyon izlenmi tir. Dolayısı ile o çalı mada, S V fonksiyonları akut miyokard infarktüsüne ba lı olarak ileri düzeyde bozulmu hastalar alınmı tır (75). Çalı mamızda ise yüksek riskli PE hastasının çok fazla olmaması, dolayısı ile S V miyokard hasarı yüksek hasta sayısının belirtilen çalı madaki kadar yüksek olmaması nedeni ile S V Sm de erlerinde anlamlı dü me izlenmemi olabilir.

MP , ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının kombine indeksidir. Daha önce akut PE hastalarında yapılan çalı malarda S V MP 'nin akut PE hastalarında yüksek oldu u gösterilmi tir (76). Çalı mamızda önceki bulgular ile uyumlu S V MP 'nin de artmı oldu u tespit edildi. Hsiao ve arkada ları, akut PE hastalarında yaptıkları çalı mayla S V MP 'nin 0.55'ten fazla olmasının akut PE tanısında %85 duyarlılık ve %78 özgüllükle kullanılabilece ini göstermi lerdir (46). Bizim çalı mamızda vaka gurubunun S V MP ortalaması 0.61, kontrol grubunun ise 0.52 olarak bulunmu tur ki bu bulgu litaratür ile uyumlu görünmektedir.

Ferrari ve arkada ları, koroner yo un bakım ünitesinde izlenen ve tümüne pulmoner anjiyografi yapılan 80 akut PE hastasının EKG bulgularını de erlendirmi lerdir. En sık rastlanan EKG bulguları olarak; V₁-V₄ derivasyonlarında T negatifli i (%68), S₁Q₃T₃ örne i (%50), komplet veya inkomplet RBBB'yi (%22) rapor etmi lerdir. Masif PE ile ili kili olarak anterior iskemi örne inin duyarlılı ını %85, özgüllü ünü de %81

olarak rapor etmişlerdir (77). Stein ve arkadaşları, yaptıkları geriye dönük çalışmada 117 akut PE hastasının EKG'lerini değerlendirilmiş sonuç olarak en sık EKG değişikliğinin non spesifik ST-T değişiklikleri(%49) olduğunu göstermişlerdir (78). 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 (79). Daha büyük bir hasta grubunda (246 hasta) Rodger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada EKG bulguları daha ayrıntılı değerlendirilmiş, bu çalışmada da en sık EKG bulgusunun sinüs taşikardisi olduğu (%42,2), atriyal fibrilasyonun %4,4 oranında izlendiği gösterilmiştir, %9 hastada EKG normal olarak değerlendirilmiştir (80). Çalışmamızda elde ettiğimiz EKG bulguları literatür ile uyumluydu. En sık rastlanan bulgunun sinüs taşikardisi (%62) olduğu görüldü. Yine önceki çalışmalar ile benzer olarak taşikardi dışında en sık bulgular sırasıyla; S₁Q₃T₃ (%39,2) anterior prekordiyal derivasyonlarda iskemik değişiklikler(%27,4) olarak tespit edildi. RBBB ise bizim çalışmamızda vaka grubunda yalnızca 3 hastada izlendi (%5,8). Çalışmamızda hastaların %7,8'inde EKG'nin tamamen normal olması, tamamen normal bir EKG'nin akut PE tanısını dışlamaya yönelik yönündeki literatür bilgisini teyit etmektedir (80).

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışma bulgularımızın gerçek hayat verileri ile uyumluluğu sorgulanabilir olsa da; NGAL, infeksiyon, sistemik inflamasyon, malignite (alınan hastalarda henüz saptanmamış malignitesi olan hastaların bulunma olasılığı mevcuttur), metabolik sendrom, akut böbrek hasarı ve yetmezliği gibi pek çok durumdan etkilenebilecek bir parametredir. Hasta grubu, görece olarak yeterli olmasına rağmen kontrol grubunun sayısı çalışma kitindeki sınırlılıktan dolayı yetersiz kalmıştır. Çalışma dizaynından kaynaklanan nedenlerden dolayı hastaların çoğunluğu hemodinamik olarak stabil PE olguları olmuştur.

Masif akut PE hastalarında yapılacak olan ayrıntılı ekokardiyografik inceleme tedavide gecikmeye yol açabileceğinden ve hastaların klinik durumu çok kesitli pulmoner BT çekilmesine olanak sağlamadığından masif PE vakalarının sayısı çalışmada sınırlı kalmıştır. TnI ve CRP değerleri takip eden klinisyenin öngörmesi sonucu kayıt altına alındığı için bazal ve takip değerleri görülemezdir. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. NGAL'in APE hastalarında daha geniş bir kohortta çalışıldığında akut böbrek yetmezliği, inflamasyon, malignite dışlandıında sağ ventrikül fonksiyonları, prognoz ve yeniden yatış gibi etkenlerle nasıl bir korelasyon göstereceği konusunda yeterli bilgi elde edilememiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı daha geniş hasta ve kontrol grubunda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda vaka grubunda N-T proBNP değerlerinin S V disfonksiyonu ile korelasyon göstermekte olduğu izlendi. Hastane içi prognoz ve rehospitalizasyon ile korelasyon göstermediği görüldü. Ancak hastanede yatış süresi ile korelasyon göstermediği tespit edildi. Hipotezimizin aksine plazma NGAL düzeyleri ile S V disfonksiyonu, prognoz ve N-T proBNP değerleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilemedi. Daha önce yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere NGAL düzeylerinin inflamasyon, akut böbrek yetmezliği, akut kardiyak hasar gibi durumlarda artmakta olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bu bulgular olmaksızın sadece PE olgularında S V disfonksiyonu olsun ya da olmasın anlamlı artış göstermediği görülmüştür. Bunun nedeninin hasta grubunun çoğunda inflamasyon ve akut böbrek yetmezliği olmaması yönünde öngörülerimiz olmasına rağmen bu sorunun cevabı net verilememektedir. Çalışmamız ekokardiyografik olarak akut PE tanısında bilinen konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinin yanında doku doppler incelemesinin, özellikle S V MP'nin, değerlendirilmesinin katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2276-315.
2. Braunwald E, Bonow RO. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
3. Yndestad A, Landro L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J*. 2009 May;30(10):1229-36.
4. Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, Brikhan R, Hiestand BC, Iqbal N, et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail*. 2011 Aug;13(8):846-51.
5. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb;18(2):407-13.
6. Parasuraman S, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in children. *Circulation*. 2006 Jan 17;113(2):e12-6.
7. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr;5(4):692-9.
8. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol*. 2005 Jun 15;95(12):1525-6.
9. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004 Jul 1;117(1):19-25.
10. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.
11. Zee RY, Cook NR, Cheng S, Erlich HA, Lindpaintner K, Ridker PM. Polymorphism in the beta2-adrenergic receptor and lipoprotein lipase genes as risk determinants for idiopathic venous thromboembolism: a multilocus, population-based, prospective genetic analysis. *Circulation*. 2006 May 9;113(18):2193-200.
12. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008 Apr 1;117(13):1711-6.
13. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Mar;29(3):298-310.
14. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol*. 2004 Jan 15;93(2):259-62.
15. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007 Nov 24;370(9601):1773-9.
16. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008 Jan 1;117(1):93-102.
17. Borch KH, Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Stormer J, et al. Abdominal obesity is essential for the risk of venous thromboembolism in the metabolic syndrome: the Tromso study. *J Thromb Haemost*. 2009 May;7(5):739-45.
18. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997 Feb 26;277(8):642-5.
19. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1182-9.
20. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991 May;151(5):933-8.
21. Winter JH, Buckler PW, Bautista AP, Smith FW, Sharp PF, Bennett B, et al. Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1983 Aug;38(8):605-8.

22. Hurst's The Heart, 10th ed. . McGraw-Hill Co. 2001;2:1625-43.
23. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):769-74.
24. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I9-16.
25. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc.* 1986 Feb;61(2):140-5.
26. Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC. . Pulmonary embolism: pulmonary vascular disorders, vasculitides, and hemorrhage. . *Comprehensive Respiratory Medicine*, Philadelphia, Mosby. 1999:1-12.
27. Doggen CJ, Smith NL, Lemaitre RN, Heckbert SR, Rosendaal FR, Psaty BM. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Oct;24(10):1970-5.
28. von Depka M, Nowak-Gottl U, Eisert R, Dieterich C, Barthels M, Scharrer I, et al. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood.* 2000 Nov 15;96(10):3364-8.
29. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med.* 2008 Jun;121(6):458-63.
30. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2006 Mar 1;295(9):1050-7.
31. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol.* 2005 Nov;20(6):496-501.
32. Piazza G, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle: pathways for diagnosis and management. *Chest.* 2005 Sep;128(3):1836-52.
33. Timuralp B. Pulmoner tromboembolide kardiyovasküler sistemde geli en patofizyolojik de i iklikler. . *Anadolu Solunum Derne i Toraks Yayınları.* 2001:73-6.
34. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008 Mar 6;358(10):1037-52.
35. ahin A. Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavi. . *Bilimsel Tıp Yayınvevi.* 2005:187-96.
36. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006 Jan 11;295(2):172-9.
37. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Buller HR, Wells PS, Perrier A, et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2009 Jan;101(1):197-200.
38. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. 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.* 2011 Apr 26;123(16):1788-830.
39. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest.* 1996 Jan;109(1):78-81.
40. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet.* 2004 Apr 17;363(9417):1295-305.
41. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2005 Oct;26(20):2166-72.
42. Pistolesi M, Miniati M. Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism. *Eur Respir J Suppl.* 2002 Feb;35:28s-39s.
43. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest.* 2001 Aug;120(2):474-81.
44. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ.* 2005 Jul 30;331(7511):259.
45. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002 Sep 1;90(5):507-11.
46. Hsiao SH, Chang SM, Lee CY, Yang SH, Lin SK, Chiou KR. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 1;98(5):685-90.
47. Toosi MS, Merlino JD, Leeper KV. Prognostic value of the shock index along with transthoracic echocardiography in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2008 Mar 1;101(5):700-5.
48. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2004 May 11;109(18):2160-7.
49. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA.* 1990 May 23-30;263(20):2753-9.
50. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2006 Jan 31;113(4):577-82.

51. Subhankar Chakraborty SK, Zhimin Tong, Surinder K. Batra and Sushovan GuhaI: 10.5772/18755. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin: Structure, Function and Role in Human Pathogenesis, Acute Phase Proteins - Regulation and Functions of Acute Phase Proteins 2011.
52. Hraba-Renevey S, Turler H, Kress M, Salomon C, Weil R. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene*. 1989 May;4(5):601-8.
53. Le Cabec V, Calafat J, Borregaard N. Sorting of the specific granule protein, NGAL, during granulocytic maturation of HL-60 cells. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2113-21.
54. Marques F, Rodrigues AJ, Sousa JC, Coppola G, Geschwind DH, Sousa N, et al. Lipocalin 2 is a choroid plexus acute-phase protein. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Mar;28(3):450-5.
55. Ding L, Hanawa H, Ota Y, Hasegawa G, Hao K, Asami F, et al. Lipocalin-2/neutrophil gelatinase-B associated lipocalin is strongly induced in hearts of rats with autoimmune myocarditis and in human myocarditis. *Circ J*. 2010 Mar;74(3):523-30.
56. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem*. 2007 Jan;53(1):34-41.
57. Tan BK, Adya R, Shan X, Syed F, Lewandowski KC, O'Hare JP, et al. Ex vivo and in vivo regulation of lipocalin-2, a novel adipokine, by insulin. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):129-31.
58. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Russo S, Dugo N, Santamaria A, et al. First trimester serum PAPP-A and NGAL in the prediction of late-onset pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2009 Nov;29(11):1066-8.
59. Anwaar I, Gottsater A, Hedblad B, Palmqvist B, Mattiasson I, Lindgarde F. Endothelial derived vasoactive factors and leukocyte derived inflammatory mediators in subjects with asymptomatic atherosclerosis. *Angiology*. 1998 Dec;49(12):957-66.
60. Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest*. 2010 Nov;120(11):4065-76.
61. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2534-43.
62. Nairz M, Theurl I, Schroll A, Theurl M, Fritsche G, Lindner E, et al. Absence of functional Hfe protects mice from invasive *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection via induction of lipocalin-2. *Blood*. 2009 Oct 22;114(17):3642-51.
63. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Dec;5(12):2154-65.
64. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med*. 2010 Mar;36(3):444-51.
65. Haapio M, House AA, de Cal M, Cruz DN, Lentini P, Giavarina D, et al. Heart-kidney biomarkers in patients undergoing cardiac stress testing. *Int J Nephrol*. 2011;2011:425923.
66. Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003 Sep 30;108(13):e94; author reply e-5.
67. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Aug;1826(1):129-69.
68. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989 Sep-Oct;2(5):358-67.
69. James M, Bouchard J, Ho J, Klarenbach S, LaFrance JP, Rigatto C, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013 May;61(5):673-85.
70. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol*. 2004 May 1;93(9):1197-9.
71. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008 Feb 2;371(9610):387-94.
72. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001 Apr 19;344(16):1222-31.
73. Goldhaber SZ. Thrombolysis for pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002 Oct 10;347(15):1131-2.
74. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med*. 2003 Mar;24(1):13-28.
75. Ozdemir K, Altunkeser BB, Icli A, Ozdil H, Gok H. New parameters in identification of right ventricular myocardial infarction and proximal right coronary artery lesion. *Chest*. 2003 Jul;124(1):219-26.

76. Cipollone F, Ferri C, Desideri G, Paloscia L, Materazzo G, Mascellanti M, et al. Preprocedural level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation*. 2003 Dec 2;108(22):2776-82.
77. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads--80 case reports. *Chest*. 1997 Mar;111(3):537-43.
78. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1991 Dec 15;68(17):1723-4.
79. Nielsen TT, Lund O, Ronne K, Schifter S. Changing electrocardiographic findings in pulmonary embolism in relation to vascular obstruction. *Cardiology*. 1989;76(4):274-84.
80. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2000 Oct 1;86(7):807-9, A10.