

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER EMBOLİDE
ProBNP VE APELİN'İN KLİNİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Yasemin ÇELİK

SAMSUN – 2010

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER EMBOLİDE
ProBNP VE APELİN'İN KLİNİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Yasemin ÇELİK

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Türker YARDAN

SAMSUN – 2010

TEŞEKKÜR

Tüm hayatım boyunca hep yanımda olan anneme, şu anda bir şekilde beni gördüğüne inandığım babama, beni her zaman destekleyen ağabeyime, yetişmemde ve bu tezin hazırlanması sürecindeki büyük katkılarından dolayı hocam Yrd. Doç. Dr. Türker Yardan'a, acil tıp eğitimi süresince üzerimde çok emeği olan hocam Doç. Dr. Ahmet Baydın'a ve diğer tüm acil tıp öğretim üyelerine teşekkür ediyorum.

Ayrıca bu tezin hazırlanması esnasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Yüksel Bek, Doç. Dr. A. Tefik Sunter ve Prof. Dr. Abdulkerim Bedir'e, acil servis doktoru olmanın zorluğunu, keyfini, heyecanını ve ayrıcalığını birlikte paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm acil tıp çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum. Bu proje "Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından desteklenmiştir (T.581)."

Dr. Yasemin ÇELİK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3-39
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Patogenez	4
2.3. Predispozan Faktörler	5
2.4. Risk Faktörleri	6
2.5. Klinik	15
2.6. Tanı	18
2.7. Tedavi	29
2.8. Natriüretik Peptidler	34
2.9. Apelin	38
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	43
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	64

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No:
Tablo 1. Virchow Triadı: venöz tromboziste predispozan faktörler	6
Tablo 2. Pulmoner emboli için risk faktörleri	8
Tablo 3. Pulmoner embolide klinik olasılık belirleme Wicki ve arkadaşları (Geneva Skorlaması)	19
Tablo 4. Pulmoner embolide klinik olasılık belirleme Well's ve arkadaşları (Canadian Skorlaması)	20
Tablo 5. Pulmoner embolide klinik olasılık belirleme (Modifiye Geneva Skorlaması)	20
Tablo 6. Miniati yöntemine göre klinik skorelama	21
Tablo 7. Farklı D-Dimer tekniklerinin tanı değerleri	22
Tablo 8. V/Q sintigrafisinin tanı değeri	25
Tablo 9. Unfraksiyone Heparin'in Yan Etkileri	29
Tablo 10. Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparinler ve Dozları	30
Tablo 11. Pulmoner embolide kullanılan trombolitik ajanların kullanım şekilleri	32
Tablo12. Hastaların yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı	46
Tablo 13. Hastaların semptom ve bulgularının dağılımı	46
Tablo 14. Hastalarda tespit edilen predispozan faktörler	47
Tablo 15. Hastaların EKG bulgularının dağılımı	47
Tablo 16. Hastaların EKO bulgularının dağılımı	48
Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarının Apelin ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	48
Tablo 18. NT-proBNP değerlerinin SVD varlığına göre karşılaştırılması	50
Tablo 19. Apelin değerlerinin SVD varlığına göre karşılaştırılması	51
Tablo 20. NT-proBNP ve SVD arasındaki ilişki	52
Tablo 21. Hastaların cinsiyetlerine göre klinik grupların dağılımı	53
Tablo 22. Klinik gruplar ve kontrol grubunun NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	54
Tablo 23. Klinik gruplar ve kontrol grubunun Apelin düzeylerinin karşılaştırılması	55
Tablo 24. Hastaların klinik grupları, yaş, cinsiyet, NTpro-BNP, Apelin, sağ ventrikül çapı ve PAB değerlerine göre dağılımı	56

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastaya acil servis ve poliklinikte tanısal yaklaşım	27
Şekil 2. Masif pulmoner embolizm kuşkusu olan hastada tanı ve tedavi algoritması	28
Şekil 3. NT-proBNP ve BNP'nin oluşumu	36
Şekil 4. Apelin'in sentezi ve metabolizması	39
Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarının NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	49
Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarının Apelin düzeylerinin karşılaştırılması	49
Şekil 7. NT-proBNP değerlerinin SVD varlığına göre karşılaştırılması	51
Şekil 8. Apelin değerlerinin SVD varlığına göre karşılaştırılması	52
Şekil 9. NT-proBNP'nin SVD tanısındaki Receiver Operating Characteristics Curve (ROC) analizi grafiği	53
Şekil 10. Klinik gruplar ve kontrol grubunun NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	54
Şekil 11. Hastaların klinik grupları ile kontrol grubunun Apelin düzeylerinin karşılaştırılması	55

ÖZET

Amaç: Sağ ventrikül disfonksiyonu (SVD) akut pulmoner embolide (PE) önemli bir prognostik göstergedir. N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) kardiyovasküler hastalıklarda belirteç olarak kullanılmaktadır. Apelin yeni tanımlanan bir peptid olup inotropik ve vazodilatör etkilere sahiptir. Dolaşımdaki Apelinin en önemli kaynağının pulmoner sistem olabileceği düşünülmektedir. Biz bu nedenle akut PE'li hastalarda plazma apelin düzeylerinin etkilenebileceği düşündük. Bu çalışmanın amacı akut PE'nin klinik şiddetinin değerlendirilmesinde Apelin ve NT-proBNP'nin olası rolünü incelemektir.

Materyal ve Metod: Acil serviste akut PE tanısı alan 56 hasta çalışmaya alındı. Ayrıca kontrol grubunu oluşturmak üzere 20 sağlıklı erişkin çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastalara akut PE tanısı konduktan sonra ekokardiyografi yapıldı. Sol ventrikül fonksiyonları normal olan hastalarda kan Apelin-36 ve NT-proBNP düzeyleri ölçüldü. Hastalar SVD varlığına göre SVD (+) ve SVD (-) olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca hastalar akut PE'nin klinik şiddetine göre masif PE, submasif PE ve düşük risk PE olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Bulgular: Hastaların NT-proBNP düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek idi ($P<0.001$). Ancak hastaların Apelin düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi ($P>0.05$). NT-proBNP düzeyleri SVD (+) olan hastalarda, SVD (-) olan hastalardan daha yüksek idi ($p<0.001$). Ancak SVD (+) olan hastalar ile SVD (-) olan hastalar arasında Apelin düzeyleri açısından fark yoktu ($p>0.05$). Hastalarda SVD'nin tanısı için NT-proBNP nin cut-off değeri ≥ 1000 pg/ml idi ve bu değer duyarlılığı %92.1, özgüllüğü %77.8, pozitif prediktif değeri %89.7, ve negatif prediktif değeri %82.4 olarak tespit edildi. Masif PE grubunun NT-proBNP düzeyleri düşük risk PE grubundan daha yüksek idi ($p<0.001$). Ayrıca submasif PE grubunun NT-proBNP düzeyleri de düşük risk PE grubundan daha yüksek idi ($p<0.001$). Klinik grupların Apelin düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışma akut PE'de Apelin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Akut PE'de, klinik şiddetin değerlendirilmesinde NT-proBNP yararlı bir parametre olabilir.

Anahtar Kelimeler: Apelin, NT-proBNP, Akut Pulmoner Emboli

ABSTRACT

Objective: Right ventricular dysfunction (RVD) is an important prognostic parameter in acute pulmonary embolism (PE). N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) has been used as markers of cardiovascular diseases. Apelin is a novel identified peptide which has inotropic and vasodilator effects. It is suggested that the pulmonary system may be a major source of circulating Apelin. We therefore hypothesized that Apelin concentrations in plasma may be affected in patients with acute PE. The aim of this study was to investigate the possible role of Apelin and NT-proBNP in the evaluation of clinical severity in acute PE.

Material and Methods: Fifty six patients diagnosed as acute PE in the Emergency Department were included in the study. Twenty healthy adults were included in the study to serve as controls. Echocardiography was performed in all patients after the diagnosis of acute PE. The blood Apelin-36 and NT-proBNP levels were measured in patients with normal left ventricle functions. Patients were divided in to two groups according to presence of RVD as RVD (+) and RVD (-). In addition, patients were divided in to three groups according to clinical severity of acute PE as massive PE, submassive PE and low risk PE.

Results: NT-proBNP concentrations were higher in patients than in control group ($p<0.001$). However, Apelin concentrations in patients were not different than that in control group ($p>0.05$). NT-proBNP levels were higher in RVD (+) patients than in RVD (-) patients ($p<0.001$). However, Apelin concentrations in RVD (+) patients were not different than that in RVD (-) patients ($p>0.05$). The cut-off value of NT-proBNP for the prediction of RVD was defined as ≥ 1000 pg/ml with a sensitivity 92.1%, specificity 77.8%, positive predictive value 89.7%, and negative predictive value 82.4%. NT-ProBNP levels were higher in massive PE group than in low risk PE group ($p<0.001$). Moreover, NT-proBNP levels were higher in submassive PE group than in low risk PE group ($p<0.001$). Apelin concentrations in clinical groups were not different than that in control group ($p>0.05$).

Conclusion: This study suggests that there is no significant change in Apelin levels in the acute PE. NT-proBNP could be a useful parameter in the assessment of clinical severity in acute PE.

Key Words: Apelin, NT-proBNP, Acute Pulmonary Embolism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE) öncelikle klinisyenin şüphesiyle araştırılmaya başlanan, tanısı zor, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. PE'ye birçok hastalık eşlik edebilir ya da PE birçok hastalık ile karışabilir. PE'nin erken tanı ve tedavisi ile mortalite ve morbiditesi önlenmektedir (1). PE'nin büyük çoğunluğu derin bacak venlerinde meydana gelen trombüslerin kopması ve parçalarının pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile meydana gelmektedir. PE'nin mortalitesi tedavi edilmiş olgularda %2–8 iken tedavi edilmemiş olgularda %25–30 civarındadır (2). Birçok olguda mortalite ve morbitideden sorumlu faktörler, zamanında tanı konulamaması ve ilerleyici sağ ventrikül yetmezliğine bağlı kardiyak debinin azalması olarak tespit edilmektedir. PE için yapılan Ekokardiografide (EKO) saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (SVD) prognozu tahmin etmede önemli bir belirteç olarak gösterilmektedir. Ayrıca D-dimer düzeyinin yüksek olarak devam etmesi, troponin yüksekliği, Brain Natriüretik Peptid (BNP) ve N-Terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-pro-BNP) düzeylerinin yüksek olması da PE'de kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3).

Natriüretik peptidlerden özellikle BNP ve NT-proBNP'nin klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu peptidler kalpte özellikle ventriküllerin gerilmesine bağlı olarak dolaşıma salınmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda NT-proBNP ve BNP'nin akut dispneli, sağ ventrikül yüklenmesi olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4-6). Semptomatik akut PE'li hastaların çoğunda plazma NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca dispne şikayeti ile hastaneye başvuran hastalarda artmış NT-proBNP düzeyi varlığında PE olasılığının değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (7).

Mevcut kardiyak belirteçlere ek olarak son yıllarda farklı moleküller üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Tatemeto ve ark. (8) 1998 yılında sığır mide ekstresinden 36 aminoasitlik bir peptid izole ettiler ve buna Apelin adını verdiler. Apelin'in miyokard da, kardiyak endotel de, büyük damarlar da, küçük venler de ve arterlerin endotelinde bulunduğu gösterilmiştir (9). Ancak dolaşımdaki Apelin'in en önemli kaynağının akciğerler olduğu düşünülmektedir (10). Apelin'in kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri belirgindir. Apelin güçlü pozitif inotropik etkinin yanısıra vazodilatör etkide göstermektedir. Ayrıca Apelin vücutta sıvı dengesinde de rol oynamaktadır (11). Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda kan Apelin düzeylerinde değişiklikler tespit edilmiştir. Plazma Apelin düzeyi sol kalp yetmezliğinin erken evrelerinde artarken, ileri evrelerde ise Apelin

düzeylei azalmaktadır (12). Başka bir çalışmada ise kalp yetmezliğinde BNP düzeyi artarken, Apelin düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (11). Kalp yetmezliğinin yanı sıra, kronik akciğer hastalıklarında da Apelin düzeyleri azalmaktadır (10).

Yapılan çalışmalarda NT-proBNP ve Apelin'in kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisinin ortaya konması, yeni çalışmalar için yol gösterici olmuştur. Ancak literatürde akut PE'li hastalarda Apelin'in olası klinik yararını inceleyen çalışma mevcut değildir. Biz önemli bir kardiyovasküler patoloji olan akut PE kliniği ile NT-proBNP ve Apelinin ilişkili olabileceğini düşündük. Bu çalışmanın amacı akut PE tanısı alan hastalarda kan NT-proBNP ve Apelin düzeylerini belirlemek, bu belirteçlerin akut PE'nin klinik şiddetinin değerlendirilmesi ve klinik takibi açısından olası yararlarını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Pulmoner emboli, pulmoner arterlerin çeşitli materyaller ile tıkanması sonucu oluşan bir hastalıktır. PE'nin büyük çoğunluğu derin bacak venlerinde meydana gelen trombüslerin kopması ve bu parçaların pulmoner damar yatağının ana ya da subsegmental dallarını tıkanması ile meydana gelmektedir. Ayrıca travma sonrası büyük kemiklerden kopan doku ve/veya yağ parçacıkları, amnion sıvısı, parazitler ve enfekte doku parçalarının venöz sisteme girişi ile de PE oluşabilmektedir. Ancak bu olayların çok sık olmaması ve patolojinin daha sıklıkla popliteal ven ve üstündeki derin venlerde görülen trombüslerden kopan parçalar ile oluşması nedeni ile PE derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Ayrıca bu iki olayın birlikteliği de venöz tromboemboli (VTE) olarak adlandırılmaktadır (1,13).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir araştırmada VTE'nin yıllık insidansının 1/1000 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu insidansın yaşla birlikte artışı ve 80 yaşından sonra 45–50 yaşındakine göre yaklaşık 10 kat arttığı gösterilmiştir (14). PE erkeklerde daha sık görülmektedir. Ayrıca PE'nin mevsimsel olarak sonbahar ve ilkbahar aylarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15).

Klinik açıdan PE'nin DVT ile olan yakın ilişkisi önemlidir. DVT geçiren hastaların yaklaşık % 10'unda daha sonra PE gelişmekte ve bunların yaklaşık % 10'u kaybedilmektedir. Ölüm PE gelişimini takiben ilk üç ay içinde en yüksek orandadır (13). Goldhaber'e (16) göre PE'de üç aylık mortalite oranı % 15–17.5 arasında değişmektedir. Ayrıca ölüm oranı erkeklerde kadınlardan daha fazladır. PE'nin tüm hastane ölümlerinin % 5-15'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir. PE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamamaktadır. Bu nedenle tedavi edilmeyen hastalarda mortalite oranı % 30'lara ulaşmaktadır. PE tanısı doğru olarak konulup, uygun tedavi yapıldığında bu oran % 3'e kadar düşebilmektedir (13).

VTE olguların %5-23'ünde tedaviye rağmen tekrar görülebilmektedir. Tekrar eden PE açısından en riskli dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6–12 aydır (17). Antikoagülan tedavi sonlandırıldıktan sonra yapılan kontrollerde D-dimer seviyesi yüksek seyreden hastalarda nüks oranı da yüksek bulunmuştur (18).

2.2. PATOGENEZ

Pulmoner emboli olgularının %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişmektedir (19). Bu olguların da %75'inde proksimal venler etkilenmiştir (16). Sık gözlenmeyen fakat önemli klinik oluşturan diğer bir kaynağını da özellikle kadınlarda pelvik venler olduğu bildirilmiştir. Bazen aksiller ve subklavyen venler ile sağ kalp kapak ve boşlukları da emboli kaynağı olabilmektedir (21). Proksimal yerleşimli trombüsler (popliteal veya daha proksimal venler) daha yüksek PE insidansı taşımaktadırlar (21,22).

Daha önce kalp ve solunum sistemi ile ilgili hastalığı olmayanlarda PE'nin klinik ve patofizyolojik özellikleri embolinin boyutu ile ilişkilidir. PE'de oluşan anjiyografik obstrüksiyon ile ortalama pulmoner arter basıncı (PAB), sağ atrium basıncı, parsiyel oksijen basıncı ve nabız ile sıkı bir ilişki vardır. Ancak eş zamanlı başka hastalığı olanlarda bu ilişki ortadan kalkabilir. Sonuç olarak eş zamanlı ek hastalığı olanlarda sağ ventrikül fonksiyon kaybı ile embolik obstrüksiyonun boyutu arasında öngörülebilir bir bağ kurulamamaktadır (23).

PE'nin patogenezinde pulmoner obstrüksiyonun yanı sıra ortaya çıkan bazı etkenler de PE kliniğini belirler.

2.2.1. PE'nin patofizyolojik etkileri

- 1) Vasküler tıkanıklıktan dolayı pulmoner vasküler direncin yükselmesi
- 2) Vasküler tıkanıklık sonucu oluşan alveolar ölü boşluğun artması nedeniyle gaz değişiminin bozulması ve hipokseminin oluşması
- 3) Gaz değişim yüzeyinin kaybına bağlı karbonmonoksit transferinin bozulması
- 4) Refleks stimülasyona cevap olarak alveolar hiperventilasyonun oluşması
- 5) Bronkokonstrüksiyona bağlı gelişen hava yolu direncinde artış
- 6) Akciğer ödemi, akciğer hemorajisi ve sürfaktan kaybı ile pulmoner kompliyansa azalma meydana gelmektedir.

Pulmoner embolinin damar yatağını tıkanmasıyla birlikte önce ölü boşluk ventilasyonu gelişir. Ardından histamin-serotonin gibi mediyatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiollerde bronkokonstrüksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişmektedir (16,21). Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24–48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık %10'unda pulmoner ve bronşial arter dalları arasındaki anastomozlara rağmen küçük çaplı periferik damarların tıkanması ile infarktüs

gelişmektedir. Önceden kronik kardiyopulmoner hastalığı bulunanlarda infarktüs oranı daha yüksek tespit edilmiştir (22).

Damar yatağının %50'sinden fazlasının aniden tıkanacağı masif embolizm sonucu, PAB'nın kısa sürede 40 mmHg'nın üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişmektedir (16). Önceden kardiyopulmoner hastalığı olanlarda damar yatağının az bir bölümünün tıkanması bile PAB'da ciddi yükselmelere yol açabilir (24).

Pulmoner embolide, damar yatağının tıkanmasının ardından bir iki gün içerisinde vücudun endojen trombolitik sisteminin aktive olması ile tıkanan damarların rekanalizasyonu başlamaktadır. Bu süreç 10–14 gün içerisinde büyük ölçüde tamamlanır. Trombüsün tamamen rekanalize olması ise 4–8 haftayı bulmaktadır. Ancak olguların sadece yarısında tam rezolüsyon gelişmekte, diğer yarısında ise trombüs organize olmakta ve rezidüel trombüs olarak kalmaktadır (25). Ancak nadiren bazı olgularda rekanalizasyon gerçekleşmemekte ve pulmoner hipertansiyon gelişmektedir. Tekrarlayan mikrotromboemboliler de pulmoner hipertansiyon gelişmesine katkı sağlayabilir.

2.3. PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

Klinik olarak ortaya çıkan PE için alt ekstremitelerin proksimal derin venleri önemli bir kaynaktır. Ancak DVT'lerin 2/3'ü sessiz kalmakta ve gözden kaçmaktadır (1). PE tanısı konmuş hastalarda yapılan ultrasonografik bir çalışmada olguların % 29'unda derin venlerinde trombüs saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada birçok PE'li hastada DVT'nin gösterilememesinin sebebi oluşan pıhtının kopup gitmesi veya ultrasonografi ile küçük pıhtıların tesbit edilememesi olduğu bildirilmiştir (2).

PE gelişiminde predispozan faktörler 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanan 3 ana olay ile açıklanmıştır. Buna göre Virchow triadı; staz, hiperkoagülabilité ve damar duvarı hasarına neden olan durumları kapsar (Tablo1) (16,26).

Virchow triadına göre predispozan faktörlerin etkisi (16,26)

1) Staz: Uzun süre yatağa bağlı kalanlarda vücudun alt bölgelerinde venöz staz ve kan akımında yavaşlama meydana gelir. Sonuç olarak bu bölgede biriken koagülasyon faktörleri trombüslere yol açmaktadır. Bu durum özellikle yaşlı, şişman, gebe ve KKY olanlarda ve yatalak hastalarda görülmektedir.

2) Koagülasyon bozuklukları üç grupta incelenmektedir:

a) Konjenital hiperkoagülasyon: protein C ve S eksikliği ve antitrombin III eksikliği nedeni ile gelişmektedir.

b) Akkiz hiperkoagülasyon: Birçok nedene bağlı akkiz hiperkoagülasyon tespit edilmiştir. Gebelerde östrojen hormon yükselmesi ve ayrıca karın içi basıncının artması ile damarların daralması vücudun alt kısımlarında staza neden olmaktadır. Bu durum varis ve tromboflebitlere neden olmaktadır. Ayrıca östrojen içeren kontraseptifler de faktör V-VIII ve XII düzeylerini yükseltirken, antitrombin III miktarını azaltmakta ve trombüsler oluşmaktadır. Malignitelerde faktör X ve Sistemik lupus eritamazusda trombosit agregasyonlarının artması da venöz trombozise neden olmaktadır. Nefrotik sendrom da renal yoldan antitrombin III atılmasına ve antitrombin III azlığına neden olarak koagülasyon bozukluğuna yol açmaktadır.

Tablo 1. Virchow Triadı: venöz tromboziste predispozan faktörler (16,26)

1) Staz

- İmmobilite
- Anestezi
- Konjestif kalp yetmezliği/kor pulmonale
- Önceki venöz tromboz

2) Hiperkoagülobilite

- Malignite
- Antikardiolipin antikorları
- Nefrotik sendrom
- Esansiyal trombositoz
- Östrojen tedavisi
- Heparine bağlı trombositopeni
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
- Dissemine intravasküler koagülopati
- Protein C ve S eksikliği
- Antitrombin III eksikliği

3) Damar duvarı hasarı

- Travma
 - Cerrahi
-

c) Tromboembolide rol oynayan risk faktörlerinin birkaçının birden etkisi de venöz trombozun yüksek oranda görülmesine sebep olmaktadır.

3) Damar duvarı hasarı: Özellikle travma ve cerrahi sonrası damar endotelindeki fiziksel değişikler, inflamasyon ve travmatik değişikler trombus oluşmasına neden olmaktadır.

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Pulmoner emboli için birden fazla risk faktörü bulunmaktadır ve bu risk faktörlerinin bilinmesi hem profilaksi hem de klinik şüphe için temel oluşturmaktadır. PE için risk faktörleri Tablo 2’de sunulmuştur (27).

2.4.1. Trombofili

Pıhtılaşmaya yatkınlık olarak adlandırılan trombofili daha çok venlerdeki pıhtılaşmayı yansıtır. Tromboz ise kan damarlarının pıhtı veya aterom (kolesterol) plakları ile tıkanmasıdır. Tromboziste konjenital predispozan faktörler nadirdir ve gerçek prevalansı bilinmemektedir. Ancak kırk yaş öncesi trombotik epizodu açıklanamamış hastalarda, rekürren DVT geçiren veya PE’li ve pozitif aile öyküsü olan hastalarda ciddi olarak düşünülmesi gerekmektedir (25). Tromboz eğilimine neden olan kalıtsal risk faktörleri yakın geçmişte tespit edilmiştir. İlk kez 1965 yılında antitrombin eksikliğinin tromboza eğilim yarattığı gösterilmiştir. Ardından 1981 yılında protein C eksikliği ve 1984 yılında protein S eksikliği tanımlanmıştır. Bu üç eksiklik kalıtsal trombofililerin sadece % 15’ini oluşturmaktadır. Daha sonraki yıllarda ise aktive protein C direnci ve faktör V Leiden mutasyonu tanımlanmıştır. Ayrıca 1994 yılında hiperhomosisteineminin ve 1996 yılında protrombin geninde bir mutasyonun kalıtsal trombofiliye yol açtığı gösterilmiştir (18). Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan herediter etkenin faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2–12, VTE’li grupta ise %5–35 arasında değiştii gösterilmiştir. Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE’de anlamlı olduğu bulunmuştur. Ancak ülkemizde hiperhomosisteinemi sağlıklı toplumda da yüksek olduğu için anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır (28).

Genetik trombofili görülen hastalarda yaşamın erken dönemlerinde trombotik ve tekrarlayan VTE’ye yatkınlık artmaktadır. Olguların 1/3’ünden fazlasında tanımlanan trombozis için aile hikayesi bulunmaktadır. Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, batin içi venler) tromboz gelişenlerde araştırılması önerilmektedir. Ayrıca warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlar ile neonatal tromboz öyküsü olan hastalarda yatkınlık artmaktadır (29).

Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testlerin akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3–6 hafta) yapılması gerekmektedir. Heparin kullananlarda antitrombin III,

oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S ölçümleri yapılamamaktadır. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması ise her zaman yapılabilmektedir (1,30).

Tablo 2. Pulmoner emboli için risk faktörleri (27)

Trombofili	Cerrahi
<ul style="list-style-type: none">• Faktör V Leiden mutasyonu• Protrombin gen mutasyonu• Hiperhomosisteinemi• Antifosfolipid antikor sendromu• Antitrombin III, Protein C ya da S eksikliği• Faktör VIII ya da XI' in yüksek konsantrasyonu• Lipoprotein (a)'nın yüksekliği	<ul style="list-style-type: none">• Travma• Ortopedik cerrahi, özellikle total kalça replasmanı• Genel cerrahi, özellikle kanser için• Jinekolojik ve ürolojik cerrahi• Nörocerrahi, özellikle beyin tümörleri için kraniyotomi
Medikal hastalıklar	Kadınlara ait sağlık sorunları
<ul style="list-style-type: none">• Önceden geçirilmiş PE ya da DVT• Kanser• Konjestif kalp yetmezliği• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı• Diabetes mellitus• İnflamatuvar barsak hastalığı• Antipsikotik ilaç kullanımı• Kronik santral venöz katater• Kalıcı pacemaker• İnternal kardiyak defibrilatör	<ul style="list-style-type: none">• Oral kontraseptifler• Gebelik• Hormon replasman tedavisi
	Doğal nedenler
	<ul style="list-style-type: none">• İleri yaş
	Çevresel faktörler
	<ul style="list-style-type: none">• Uzun süren hava yolculuğu• Obezite• Sigara• Hipertansiyon• İmmobilite
	Trombotik olmayan etkenler
	<ul style="list-style-type: none">• Hava• Amniotik sıvı• Kemik parçaları, kemik iliği• Yağ• Sement• Partiküller (intravenöz saç, talk gibi)

2.4.1.1. Antitrombin III Eksikliği

Antitrombin III, karaciğerde sentezlenen tek zincirli bir glikopeptid olup, önemli bir koagülasyon inhibitörü olarak, serpin (serin proteaz inhibitörü) superaillesinin bir üyesidir. Antitrombin III başlıca trombinin inhibitörü olmakla birlikte diğer aktif serin proteazlarını da (IXa, Xa, XIa, XIIa, kallikrein) inhibe etmektedir (31).

Antitrombin III eksikliği ailesel trombozisle ilişkilendirilmiş kalıtsal anormalliklerin ilkidir. Bu anormallikte kadınlar ve erkekler eşit oranda etkilenmektedir. Heterozigot Antitrombin III eksikliği VTE için risk artışı ile ilişkilidir. Homozigot Antitrombin III eksikliği ise son derece nadirdir ve yaşamla bağdaşmadığı düşünülmektedir (31). Antitrombin eksikliği nadir bir hastalık olup, genel populasyonda prevalansı farklı çalışmalarda 0.2/1000 ile 11/1000 arasındadır. Ayrıca Antitrombin III eksikliği Tip I ve Tip II olarak iki şekilde incelenmektedir (32).

Antitrombin III eksikliği Tip I: Antitrombin III molekülü az miktarda sentezlenir, miktarın azlığına bağlı olarak fonksiyonel testlerde bozuk bulunur.

Antitrombin III eksikliği Tip II: Antitrombin III miktar olarak normaldir. Ancak fonksiyonu bozuktur.

2.4.1.2. Protein C ve Protein S Eksikliği

Protein C ve Protein S eksiklikleri antikoagülan sisteminin aktivasyonunda bozukluğa neden olur. Protein C, endotelial reseptörlere trombinin bağlanmasından sonra aktive olur. Aktive Protein C, faktör Va ve faktör VIIIa'ya bağlanarak bu faktörleri inaktive eder ve böylece pıhtı oluşumu inhibe olur. Protein S, aktive Protein C için nonenzimatik kofaktör gibi davranarak etkinliğini arttırmaktadır. Protein C ve Protein S eksikliği hiperkoagülabilité ve VTE için risk artışı ile ilişkilidir. Protein C eksikliği Tip I (fonksiyon ve immunolojik olarak düşük plazma konsantrasyonu) ve Tip II (antijen seviyeleri normaldir fakat fonksiyonel olarak bozuktur) olarak gruplandırılmıştır (32).

Ailesel Protein S eksikliğinin kalıtım paterni genellikle otozomal dominanttır. Protein S karaciğerde, endotel hücrelerinde, megakaryositlerde ve testiste sentezlenir. Sentezi K vitaminine bağımlıdır. Sadece serbest kısmı aktive Protein C'ye kofaktörlük yapar. Protein S yetmezliği Tip I (total ve serbest Protein S de azalma ile kantitatif yetmezlik), Tip II (total ve serbest Protein S antijen seviyeleri normaldir ve aktivitede azalma ile karakterizedir) ve Tip

III (total Protein S seviyeleri normal olup serbest Protein S seviyeleri düşüktür) olarak sınıflandırılır (32).

Antitrombin III, Protein C ve Protein S eksikliği VTE için bağımsız risk faktörleridir. Bu 3 anormalliğin bir arada bulunması VTE'li vakaların % 5-15'inde saptanmıştır (33).

2.4.1.3. Aktive Protein C Rezistansı ve Faktör V Leiden Mutasyonu

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) değişikliklerinde plazmaya aktive Protein C eklendiğinde kanama zamanında uzama beklenmektedir. Fakat 1993'te Dahlback ve ark. (34) VTE'li bazı hastalarda aPTT'de uzama olmadığını saptamışlardır. Bu fenomen aktive protein C rezistansı olarak tanımlanmıştır. Aktive protein C rezistansı net olarak trombozis insidansında artış ile ilişkilidir. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu fenotip VTE'li hastaların % 20-50'sinde saptanmıştır (34). Faktör V Leiden anormalliği tek mutasyondan meydana gelmektedir. Faktör V Leiden mutasyonu olmadan aktive protein C rezistansında ayrıca VTE riskinde artışa neden olmaktadır (35).

2.4.1.4. Faktör II G20210A Mutasyonu

Faktör II G20210A mutasyonunu heterozigot taşıyanlarda protrombin düzeyi 1.3 kat, homozigot taşıyanlarda 1.7 kat artmaktadır. Plazma protrombin düzeyinin artışı tromboz eğilimi ile sonuçlanmaktadır. Bu mutasyon genel popülasyonda % 1-3, VTE'li hastalarda ise % 6-18 oranında bulunmuştur (36). Faktör II G20210A tanısı sadece gen analizi ile yapılmaktadır. Trombofiliye bağlı ikinci yaygın genetik anormalliktir. Faktör II G20210A'de rekürren VTE için artmış risk bulunmaktadır (37).

2.4.1.5. Hiperhomosistenemi

Hem arteriyel hemde venöz tromboza neden olduğu ispatlanmış tek kalıtsal trombofili nedenidir. Hiperhomosisteineminin farklı mekanizmalar ile tromboz gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (38). Plazma homosistein konsantrasyonunu genetik ve kazanılmış faktörler etkilemektedir. Bu yüzden miks risk faktörü olarak sınıflandırılmıştır (39). Vitamin B12, vitamin B6 ve folat, ileri yaş, kronik renal yetmezlik ve antifolik ilaç kullanımını içeren beslenme yetersizlikleri hiperhomosisteinemide kazanılmış faktör olarak rol oynar. Hiperhomosisteinemi, VTE için genetik anormallik değil bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (1,39).

2.4.1.6. Faktör VIII Artışı

Faktör VIII'in yüksek plazma seviyeleri VTE için artmış risk ile ilişkilidir. VTE'li hastalar arasında faktör VIII'in yüksek plazma seviyelerinin prevalansı yaklaşık olarak % 20'dir (36). Yüksek faktör VIII seviyeleri akut faz reaksiyonunda da görülmekle birlikte hangi mekanizma ile tromboz yaptığı net değildir (25).

2.4.1.7. Kongenital Disfibrinojenemi

Yüksek total serum kolesterolü, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol seviyeleri aterotrombotik hastalıklar için iyi tanımlanmış risk faktörleridir. Aterogenez üzerindeki güçlü etkilerinin yanısıra lipidler ve lipoproteinler, prokoagülan, fibrinolitik faktörlerin fonksiyonları ve ekspresyonlarını ayarlayarak hemostazı etkilerler. Hemostatik sistemdeki biyolojik etkilerinden dolayı lipidler, venöz tromboz gelişimine katkıda bulunurlar (40).

2.4.2. Doğal Nedenler

2.4.2.1. İleri Yaş

DVT ve PE'nin insidans oranları yaşla birlikte artmaktadır. Bu artış kanser ve myokard infarktüsü (MI) gibi diğer komorbidite durumları ile yaş arasındaki ilişkiye bağlı olabilir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastaların % 12'sinden fazlasında, akut miyokard infarktüsü (MI) hastaların % 5-35'inde, inme hastalarının % 30-60'ında VTE bildirilmiştir (1,41).

2.4.3. Çevresel Faktörler

2.4.3.1. Şişmanlık

Obezite ile PE arasındaki risk, vücut kitle indeksi ile ilişkilidir. Özellikle kadınlarda obezite VTE ile ilişkilidir. 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 artmıştır (41).

2.4.3.2. Uzun Süreli Seyahat

Hava yolu ile yolculuk PE için bir risk faktörüdür. Uçak yolculuğu sırasında hemokonsantrasyona sebep olan dehidratasyon, oksijen basıncının daha az olması, ayaklarda şişme gibi durumların venöz stazı ortaya çıkardığına inanılmaktadır (27). Sıkışık pozisyonda dört saatten uzun süren yolculukların VTE riskini arttırdığına dair bulgular olmakla birlikte, halen bu konu tam aydınlatılamamıştır (42).

2.4.3.3. Sigara İçimi

Sigara içimi PE risk artışında bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir. Erkekler için günde 15 ve daha fazla sigara içimi sigara içmeyenlere göre 2,8 kat rölatif risk artışına neden olmaktadır (43). Yapılan birçok çalışmada; 30–55 yaş arası kadınlarda obezite ve sigaranın PE için bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (14). Artmış fibrinojen seviyeleri, pıhtılaşma faktörlerinde (FII, V, VIII, X, XIII) artış, trombosit aktivasyonunda artış, Antitrombin III seviyesinde azalma sigara ile ilişkili olabilecek başlıca mekanizmalar olarak düşünülmektedir (14,43,44).

2.4.3.4. İmmobilite

Uzun süre hareketsiz kalınması halinde bacak venlerindeki kanın yukarıya doğru akışını sağlayan kaslar zayıflar ve kan geriye doğru göllenir. Böylece ekstremitelerde aktive olmuş trombositler ve pıhtılaşma faktörlerinden özellikle de trombin lokal olarak toplanarak trombüse neden olmaktadır. Bir haftalık kısa süreli immobilizasyon bile VTE için risk faktörüdür (42).

2.4.4. Kadınlara Ait Nedenler

Oral kontraseptif kullananlarda DVT riski 3 kat artmıştır. Fakat genç kadınlarda insidans çok düşüktür (yaklaşık olarak 0.3/10000/yıl) (45). Üçüncü kuşak oral kontraseptiflerin kullanımında (desagestrol ya da gestodene içeren progesteron komponenti gibi) VTE riski artmaktadır (46). Aktive protein C rezistansı gibi konjenital trombofili varlığında ek olarak bu risk artabilir. Oral kontraseptifler, koagülasyon faktörlerinin (protrombin, faktör VII, faktör VIII, faktör X, fibrinojen) düzeylerini artırarak ve antitrombin III ile protein S gibi koagülasyon faktörlerinin düzeylerini azaltarak PE'ye neden olurlar (46).

Hamile olan kadınlarda VTE riski, benzer yaştaki hamile olmayanlardan 5 kat daha fazladır. Postpartum meydana gelen PE risk oranı % 66, antepartum meydana gelen DVT riski oranı ise % 75'dir. Hormon replasman tedavisi, postmenapozal kadınlarda VTE riskinde 3 kat artışa yol açar (47).

2.4.5. Medikal Hastalıklar

2.4.5.1. Geçirilmiş Pulmoner Emboli ve Derin Ven Trombozu

Pulmoner emboli hikâyesi bulunan ve hastanede yatan hastalar rekürrens açısından önemli bir risk oluştururlar. VTE hikâyesi olan ve cerrahi uygulanan hastalarda profilaksi yapılmadığı takdirde hastaların % 50'sinden fazlasında postoperatif DVT gelişmektedir (48). İlk DVT'den sonraki 5 yıl içinde DVT'nin tekrarlama oranı %21,5'tir (49). Jeffrey ve ark. (50) yaptıkları çalışmada PE rekürrensini %8,3 olarak saptamışlar ve rekürrensin sıklıkla tedavinin ilk haftasında geliştiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda mortalite oranının %45 olduğunu tespit etmişlerdir.

2.4.5.2. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), VTE için risk faktörü ya da genel komorbidite nedenidir. KOAH aktivasyonu sürecince VTE riski anlamlı olarak artmaktadır. Solunumsal yoğun bakım ünitesine kabul edilen KOAH'lı 196 hastada DVT oranı %10,7 bulunmuştur (51).

2.4.5.3. Kalp Yetmezliği

Kalp hastalığının temelinde KKY olması veya ritm bozukluğunun bulunması PE riskini daha da artırır. MI sonrası akut fazda faktör VIII, fibrinojen ve fibrinolizisin artması PE oluşumuna neden olur (52). İleri yaş, yatak istirahati ve kalp yetmezliğine bağlı venöz staz gibi birçok risk faktörü yaygın olarak MI ile ilişkilidir. VTE oranı MI geçiren hastalarda %5–35 iken KKY hastalarında %9–21 civarındadır. KKY hastalarında ejeksiyon fraksiyon düştükçe PE riski artmaktadır (53).

2.4.5.4. İnflamatuar Barsak Hastalığı

İnflamatuar barsak hastalığı olan kişilerde tromboembolik komplikasyonlar gelişebilir. Bu hastaların %1.3–6.4'ünde tromboembolik olaylar gelişebilir. Otopsi çalışmalarında trombüs görülme sıklığı % 6.6-39'dur (54). Bu hastalarda yüksek fibrinojen, tromboplastin ve faktör VIII düzeyleri görülür. Ayrıca kalitatif trombosit defektleri, trombozis ve azalmış antitrombin III aktivitesi mevcuttur. Bu hasta grubunda özellikle 60 yaşın üzerinde DVT ve PE oranının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (54).

2.4.5.5. Kanser ve Kemoterapi

Kanserde gelişen tromboembolizmin patogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen maligniteler VTE riskini artırmaktadır. Kanser ile ilişkili olan tromboza eğilim, sıklıkla

güçsüzlük ve hareket azlığının neden olduğu venöz staz ile artmaktadır. Pankreas, akciğer, mide, genitoüriner sistem ve meme kanserleri özellikle DVT ve PE açısından yüksek risk taşımaktadır. Tüm kanser hastalarının yarısında ve metastaz gelişen hastaların % 90'ında bir veya daha fazla koagülasyon parametresinde bozukluğa rastlanmaktadır. Tümör hücrelerinin çoğu prokoagülan madde üretmektedir. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1.4 ile 21.5 kat fazladır (55).

2.4.5.6. Nefrotik Sendrom

Nefrotik Sendromda artan tromboembolik komplikasyonların varlığı “pıhtılaşmaya olan yatkınlık” durumunu yansıtır. Değişik pıhtılaşma faktorlerinin eksikliği ise kanama komplikasyonlarının artmasına yol açar. Nefrotik Sendromda koagülasyon kaskadında yer alan proteinlerin düzeyleri değişir ve trombosit agregasyonu artar. Bunun sonucu gelişen “koagülasyona yatkınlık” durumu immobilitate, eş zamanlı enfeksiyonlar ve hemokonsantrasyon gibi faktörler ile daha da belirgin hale gelir. Venöz tromboembolilerin yanısıra, arteriyel trombozların da sıklığı artar (1).

2.4.5.7. Kan Hastalıkları

Myeloproliferatif hastalıklar, myelodisplastik sendrom, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, orak hücreli anemi ve hemolitik anemili hastalarda tromboembolik olaylar görülebilir. Myeloproliferatif hastalıklarda kanın hiperviskozitesindeki artış, trombosit aktivasyonu, damar endotel hasarı ve koagülasyon sistemindeki aktivasyon nedeniyle tromboza neden olabilirler. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüride trombosit ve koagülasyonun aktivasyonuna bağlı olarak hepatik ven, vena kava, portal ven ve mezenterik vende tromboz gelişebilir. Hemolitik anemilerde eritrositlerden açığa çıkan ADP trombosit agregasyonunu artırır. Orak hücre hastalığında trombin üretimi, nötral antikoagülanlardaki azalma, doku faktörünün artması ile oraklaşmış eritrositlerin mikrosirkülasyonda tıkanıklığa yol açması, arteriyel ve venöz tromboz gelişiminde önemlidir (13,55).

2.4.6. Cerrahi

Cerrahi girişim ister elektif, ister acil olsun VTE için önemli bir risk faktörüdür. Operasyon öncesi, operasyon esnasında ve postoperatif dönemde hareket azlığı nedeniyle alt ekstremitelerde staz oluşur. Anestezide verilen ajanlar koagülasyon faktörleri ve inhibitörlerinin dengesini tromboz lehine bozar. Ayrıca lokal doku travması ve damar hasarı sonucu salınan doku faktörlerinin koagülasyona yol açması gibi çeşitli trombojenik faktörler de PE gelişiminden sorumludur (1,42,44).

2.4.6.1. Travma

Major travmalar özellikle alt ekstremitte ve pelvis travması DVT riskini arttırmaktadır. Ayrıca bu hastaların immobilizasyonu DVT riskinde artışa katkıda bulunur. Alt ekstremitte kırıkları olan hastaların % 60'ında PE saptanmıştır. Yüz, göğüs ve batın travmalarının % 50'sinde, kafa travmalarının % 54'ünde, spinal kord zedelenmelerinin % 62'sinde DVT gözlenmiştir (56). VTE insidansı travmatik olay sonrası geçen zamanla orantılı olarak artar. Travma ile birlikte yaşı 45'in üstünde olması, 3 günden fazla yatak istirahati gerekmesi, önceden VTE öyküsü olması, alt ekstremitte, pelvis, omurga kırığı olması, koma ve pleji gelişmesi, kan transfüzyonu ve cerrahi ihtiyacı olması, DVT ve PE riskini daha da artırır. Bu nedenle travmalı hastalarda kontrendikasyon yoksa etkili ve güvenli profilaktik antikoagülan tedavi önerilmektedir (57).

2.4.6.2. Santral Venöz Kateter

Jugüler, subklavian ve femoral venöz kateterler venlerde hem hasara yol açmakta, hem de trombüs oluşumu için odak oluşturmaktadır. Bu kişilerde daha az sıklıkla görülmesine rağmen katetere bağlı üst ekstremitte trombüsleri de semptomatik PE'ye yol açabilir. PE'li olguların yaklaşık olarak % 10-20'sinde emboli superior vena kavanın altında trombüsten kaynaklanır. Son zamanlarda üst ekstremitte venöz trombüsü invaziv tanı ve tedavi edici uygulamalar sonucunda yaygın olarak meydana gelmektedir (damar içi kateter, intravenöz kemoterapötik ajanlar) (56).

2.5. KLİNİK

2.5.1. Pulmoner Embolinin Klinik Bulguları

Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolusyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezerv durumuna göre değişebilir. Klinik bulgular ve belirtiler; nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve bacak şişliğidir. Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, inspiryum sonu raller, P2 sesinde şiddetlenme, ateş, konfüzyon, wheezing, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şok olabilir. Olguların % 90'ında nefes darlığı, göğüs ağrısı veya bayılmanın biri veya birkaçı bulunur (1,21). Önceden bilinen kalp ve akciğer hastalığı olmayan PE'li olgularda % 97 oranında nefes darlığı, taşikardi veya göğüs ağrısı izlenmektedir (57). Plörotik göğüs ağrısı, nefes darlığı ile birlikte veya yalnız olarak PE'nin en sık klinik bulgusudur. Bu ağrı distal vasküler yapılarda bulunan embolinin plevral

irritasyonuna ve pulmoner infarkta bağlıdır. İzole nefes darlığı daha çok santral arterlerdeki embolilerde görülür. Nefes darlığı ile birlikte substernal angina benzeri ağrı bulunması sağ ventriküler iskemiye gösterir. Bilinen kalp ve akciğer hastalığı bulunanlarda PE durumunda progresif seyirli nefes darlığı tek bulgu olabilir. Ciddi hemodinamik bozukluğa neden olan santral PE'li olgularda bayılma ve şok meydana gelebilir. Bu klinik bulguların duyarlılıkları ve özgüllükleri düşüktür (1,27,44). Ancak klinik bulgular, özellikle en sık karşımıza çıkan tablo olan submasif embolide yetersiz kalmaktadır. Dispne, takipne, taşikardi, plevra ağrısı, öksürük ve hemoptizi gibi semptomlar sadece PE'ye spesifik değildir. Dolayısı ile tek başına klinik yaklaşım PE tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır (27).

Pulmoner embolinin sınıflandırılmasında farklılıklar olsa da klinik olarak üç grupta incelenebilir:

1. Masif PE: PE'nin ağır formu olup hastalarda tedaviye dirençli hipotansiyon ve hipoksemi mevcuttur. Genel olarak bu etkilerin oluşması için pulmoner arteryal dolaşımın %40-50'sinden fazlasının tıkanması gerekir (57). Masif PE'ye bağlı şok ve/veya hipotansiyon; yeni başlamış aritmi, sepsis veya hipovolemi olmaksızın sistemik kan basıncının <90 mmHg olması olarak tanımlanır (21). Pulmoner arter kan akımında önemli ölçüde engelleme olması sebebiyle sağ ventrikül afterloadı ve pulmoner arter sistolik kan basıncı artar. Pulmoner arterdeki pıhtı eritelemediğinde uzun sürede pulmoner hipertansiyon gelişir. Ayrıca hastalarda senkop, ağır dispne, akut kor pulmonale, kardiyojenik şok, yaygın intravasküler koagülasyon görülebilir (1,57). Pulmoner ve kardiyak hastalığı olan hastalarda daha düşük pulmoner arter oklüzyonlarında bile masif PE semptomları görülebilir. Masif PE, tüm PE olgularının % 5'inde görülür ve mortalitesi % 40 civarındadır (57). Masif PE'de görülen EKO bulguları sağ ventrikülde dilatasyon, hipokinezi, interventriküler semptomun sol şifti ve triküspit yetmezliğidir (44).

2. Submasif PE: Daha hafif bir klinik olan submasif PE, oksijen tedavisi ile düzeltilebilen hipoksemi ve normal sistemik hemodinami şeklinde görülür. Eğer zamanında tanı konur ve tedavisi yapılırsa mortalitesi % 2 civarındadır. Teşhis ve tedavideki yetersizlik durumunda ise mortalite 10 kat artmaktadır (57). Masif PE kliniğine uymayan hastalar submasif PE olarak tanımlanır. Ayrıca bu grup hastalar EKO'daki sağ ventrikül hipokinezisi bulgularına göre alt gruplar halinde de incelenebilir (21). Submasif PE grubunda normal sistemik basınç olmasına rağmen aynı zamanda orta derecede veya şiddetli SVD saptanabilir. Eğer tedavi edilmezse bu durum sağ ventrikül infarktüsüne ilerleyerek, hipotansiyon ve

ölümle sonuçlanabilir. Bu durumdaki hastalar için basit antikoagulan tedaviden ziyade daha agresif tedaviler düşünölmelidir (58).

3. Düşük Risk PE: Normal sistemik arteryal tansiyon ve normal sağ ventriköl fonksiyonu mevcuttur. Yapılan bir çalışmada PE belirlenen hastaların %13'ünde başvuru anında nabzın sistolik kan basıncına oranı olarak tanımlanan şok indeksi'nin 1 ve üstünde olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada PE olduğu kanıtlanmış ve EKO'su yapılan hastaların %62'sinde SVD olduğu bildirilmiştir (21). Yapılan başka bir çalışmada da PE olduğu kanıtlanan hastaların %13'ünün şok ya da kardiyak arrest ile %9'unun şok olmaksızın hipotansif olarak başvurduğu bildirilmiştir. Normotansif SVD'si olan hastaların %10'unda sonradan PE'ye bağlı şok geliştiği ve bunlarında yarısının öldüğu belirtilmektedir (59).

2.5.2. Derin Ven Trombozu'nun Klinik Bulguları

Pulmoner embolide ana nedenin özellikle alt ekstremite derin venlerinin trombüsleri olmasına rağmen PE gelişen hastaların %50 sinden fazlasında embolinin kaynağı klinik olarak saptanamamaktadır (1).

Pulmoner emboli ve DVT aynı patolojik olayın parçaları olarak düşünölmektedir. PE'nin anjiyografik olarak doğrulandığı hastaların %50 ile 70'inde DVT tespit edilmiştir. DVT çoğunlukla baldırdaki derin venlerden başlar, olay sadece burada sınırlı kaldığında PE meydana gelmesi için düşük risk taşır. Ancak DVT buradan proksimal venöz sisteme ilerleyerek hayatı tehdit eden bir bozukluğa yol açabilir (1,44). Hastaların çoğunda trombüs akciğere pelvik veya bacadaki derin venlerden gelmektedir. Ancak bazen trombüsün kaynağı subklavyen ven, aksiller ven veya sağ kalp olabilir. Bu nedenle, hastalarda PE'nin kaynağını tespit etmek için ekstremite muayenesi son derece önem kazanmaktadır. DVT olan hastalarda en sık görölen semptom ve bulgular arasında bacadaki ağrı, şişlik (çoğunlukla tek taraflı), bacadaki ısı artışı, renk değişikliği, eritem, gastroknemius kasının üzerine basıldığında veya ayak dorsofleksiyona getirildiğinde ağrı duyulması (Homans belirtisi), trombüsün palpasyonda tespit edilmesi ve siyanoz yer almaktadır. Kollateral dolasının artması nedeniyle bazen yüzeysel venler geniş olarak izlenebilir ve kollateraller görölebilir.(46,60) Klinik semptom ve belirtiler DVT gelişen olguların %50'sinden azında bulunurlar. Aynı zamanda bu bulguların duyarlılığı ve özgülüğü düşük olup, bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenopati, yüzeysel ven trombozu ve postflebitik sendrom gibi başka hastalık süreçleri sonunda da görölebileceği unutulmamalıdır (61).

2.6. TANI

2.6.1. Klinik Olasılıkların Değerlendirilmesi

Klinik bulgular, özellikle en sık karşımıza çıkan tablo olan submasif PE'de genellikle yetersiz kalmaktadır. Dispne, takipne, taşikardi, plevral ağrı, öksürük ve hemoptizi sadece bu hastalığa spesifik olmayıp bir çok akciğer hastalığında karşımıza çıkabilir. Kanıtlanmış PE saptanan hastalardan oluşan geniş çalışma serilerinde hastaların yaklaşık %10'unda dispne ve takipne (solunum sayısı >20/dk) gibi ana semptomların bulunmadığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda ise PE nedeniyle ölen hastaların %50'sinde tipik PE kliniği saptanmamıştır (24). Buna karşın bazı otopsi çalışmalarında ölmeden önce klinik olarak kesin PE tanısı konulan hastaların %50-60'ında PE'nin olmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla tek başına klinik yaklaşım, PE tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Bütün bu olumsuzluklara rağmen yine de klinik olasılığın belirlenmesi tanıda son derece önemlidir (1).

Özellikle acil servislerde PE olasılığını ortaya koymak ve gerekli hallerde PE için ileri araştırma yöntemlerini kullanmak önemlidir. PE olasılığını ortaya koymak amacıyla farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Tablo 3'te Wicki (Geneva yöntemi) ve Tablo 4'te Wells skorlamaları ve Tablo 5'de Modifiye Geneva skorlaması görülmektedir. Bu skorlama sistemlerinden Wells ve Geneva skorlaması kullanılarak acil servise başvurmuş PE kuşkulu hastalarda yapılan anjiyografi kontrollü dört çalışmayı içeren bir analizde; kliniği düşük olasılıklı olarak değerlendirilen hastalarda PE prevalansı %10, orta olasılıklı olanlarda %30-40, yüksek olasılıklı olanlarda % 67-81 bulunmuştur (62). Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer gibi diğer non-invaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PE'nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir. Ancak yatan hastalarda veya travma servislerinde gelişen PE durumunda bu skorlamaların güvenilirliği bilinmemektedir (1).

Klinik olasılık belirlemede kullanılan bir başka yöntem de Miniati yöntemidir. Miniati ve ark. (63) oluşturdukları klinik olasılık gruplarında PE tanısı konma oranlarının perfüzyon sintigrafisi sonuçları ile anlamlı oranda uyum gösterdiğini saptamışlardır (Tablo 6). Yöntemlerin üçünün de tanı koyma değeri istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte tanısal değeri istatistiksel açıdan en yüksek olanın Wells yöntemi olduğu bildirilmiştir (64).

Tablo 3. Pulmoner embolide klinik olasılık belirleme Wicki ve arkadaşları (Geneva Skorlaması)(1)

Parametreler	Puan
Geçirilmiş PE/DVT	+2
Taşikardi > 100 /dk	+1
Yakın zamanda operasyon hikâyesi	+3
Yaş	
60- 79	+1
≥ 80	+2
PaCO₂	
< 36 mm Hg	+2
36–39 mm Hg	+1
PaO₂	
<49 mm Hg	+4
49–60 mm Hg	+3
60–71 mm Hg	+1
71–82,6 mm Hg	+1
Atelektazi	+1
Yüksek diyafragma	+1
Klinik olasılık	Toplam puan
Düşük	0–4
Orta	5–8
Yüksek	>9

Tablo 4. Pulmoner embolide klinik olasılık belirleme Well's ve arkadaşları (Canadian Skorlaması) (1)

Parametreler	Puan
Geçirilmiş PE/DVT	+1,5
Taşikardi > 100 /dk	+1,5
Operasyon/ immobilite	+1,5
DVT klinik bulguları	+3
Alternatif tanı olasılığı PE olasılığından düşük	+3
Hemoptizi	+1
Malignite	+1
Klinik olasılık	Toplam puan
Düşük	0–1
Orta	2–6
Yüksek	>7
Veya	≤4 zayıf >4 kuvvetli

Tablo 5. Pulmoner embolide klinik olasılık belirleme (Modifiye Geneva Skorlaması) (1)

Kriterler	Puan
Yaş > 65	1
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü	3
Son 1 ay içinde geçirilmiş operasyon veya alt ekstremitede kırık	2
Son 1 yıl içinde solid organ veya hematolojik malignite	2
Tek taraflı bacak ağrısı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı > 75- 94 /dk	3
Kalp hızı ≥ 95 /dk	5
Alt extiremite derin venöz palpasyonda ağrı ve tek taraflı ödem	4

Puanlama: 0- 3. Düşük olasılık; 4–10. Orta olasılık; ≥ 11. Yüksek olasılık

Tablo 6. Miniati yöntemine göre klinik skorlama (59)

Yüksek olasılık:

- 1) Başka bir nedenle açıklanamayan şu üç semptomdan en az birinin olması: Aniden başlayan dispne, göğüs ağrısı veya senkop,
- 2) Şu bulgulardan en az ikisinin olması: Sağ kalp yüklenmesine ait elektrokardiografi (EKG) bulgusu, radyolojik olarak oligemi, hiler arter ampütasyonu ya da infarktüsle uyumlu pulmoner konsolidasyon.

Orta olasılık: Üç semptomdan birinin bulunması ama buna eşlik eden EKG veya radyolojik bulgunun olmaması.

Düşük olasılık: Üç semptomdan herhangi birinin olmaması ya da bu bulguları açıklayabilecek KOAH, pnömoni, akciğer ödemi, MI, pnömotoraks gibi başka bir tanıya ait bulguların da olması

2.6.2. Laboratuvar Bulguları

2.6.2.1. D-Dimer

D-Dimer; periferik venöz kanda ölçülebilen, fibrinin çözülmesi ile açığa çıkan spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Venöz tromboembolik hastalıkların (özellikle PE) varlığının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Normalde trombüs formasyonundan sonra 1 saat içinde ortaya çıkar. Yarılanma ömrü 4- 6 saat olmasına rağmen PE’de devam eden fibrinolizis D-Dimer konsantrasyonunu en az bir hafta yüksek tutar (65). D-Dimer'in plazmadan temizlenmesi retikuloendotelial ve üriner sistem yoluyla olur. D-Dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-Dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (30). Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için ise mikrolateks, eritrosit aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Kline ve ark. (65) yaptıkları çalışmada tüm bu teknikleri karşılaştırılmış ve "Summary Receiver Operating Characteristic (SROC)" analizi sonucunda eritrosit aglütinasyon yönteminin diğer testlerden daha yüksek özgüllüğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (Tablo 7).

Tablo 7. Farklı D-Dimer tekniklerinin tanı değerleri (69)

Yöntem	Duyarlılık	Özgüllük
ELISA	%89.5	%20
Latex aglütinasyon	%87.2	%2
Eritrosit aglütinasyon	%99.8	%56.5
Turbidimetrik	%87.7	%37.5

D-Dimerin pozitif öngörü değeri düşüktür. Bu nedenle, D-Dimer PE doğrulanmasında yararlı değildir. Kantitatif bir yöntem olan ELISA ve ELISA'dan türetilmiş testlerin duyarlılığı >%95, özgüllüğü ise % 40 civarındadır. Bu nedenle bu testler PE olasılığı düşük ya da orta olan hastalarda PE'nin dışlanması için kullanılabilir. Acil serviste negatif ELISA D-Dimer testi, hastaların yaklaşık %30'unda başka test yapılmasını gerektirmeksizin PE olasılığını dışlayabilir (1,66).

Özetle, duyarlılığı yüksek bir testte D-dimer sonucunun negatif olması, klinik olasılığının düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PE tanısını güvenli biçimde dışlarken, orta duyarlılıkta bir test PE tanısını, yalnızca klinik olasılığın düşük olduğu hastalarda dışlar. Yakın zamanda uygulamaya giren iki düzeyli klinik olasılık değerlendirme şeması kullanılırken, negatif D-dimer sonucu, PE'nin muhtemel olmadığı hastalarda, duyarlılığı yüksek ya da orta derecede bir test ile PE tanısını güvenli biçimde dışlar. Negatif bir D-Dimer sonucu yüksek klinik olasılıklı hastalarda, PE'yi ekarte ettirmez ve ileri incelemelere gereksinim vardır. Hastanede yatan, yaşlı ve eş zamanlı hastalığı bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşük olduğundan kullanımı önerilmemektedir (1,30,65,66).

2.6.2.2. Arteriyel Kan Gazı

Akut PE'de respiratuar alkaloz ve hipoksemi yaygındır. Düşük PaO₂ ve normal veya düşük PaCO₂ değerleri saptanır. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Ancak arteriyel kan gazı % 10- 25 hastada normal bulunabilir. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) çalışmasında PaO₂ ve alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı değerleri karşılaştırıldığında PE olan veya olmayan hastalar ayırdedilememiştir. Sonuç olarak hastaların genelinde alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı artmış olmasına rağmen, normal PaO₂ değerleri ile PE tanısı ekarte edilememiştir (66). Pulmoner anjiyografi ile kan gazı sonuçları karşılaştırıldığında; kan gazı sonuçlarının hipoksemiye göstermede spesifik olmadığı

ve kuskulu PE'li hastaların triyajda kullanımının uygun olmadığı bildirilmiştir (67). Anjiyografi ile kanıtlanmış PE'li hastaların yaklaşık % 20'sinde alveoloarteryal oksijen gradiyenti normaldir (68).

2.6.2.3. Troponin I ve T

Kardiyak troponin mikroskopik miyokardiyal nekrozunu yansıtan ve miyokardiyal harabiyet derecesini gösteren duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir biyomarkerdir. Troponin T ve I konsantrasyonları MI'dan sonraki günler içinde yüksek kalabilir. Akut PE'de yüksek bulunması SVD ile ilişkilidir. Bazı Akut PE'li hastalarda troponin seviyeleri 6-12 saat içinde yükselebilir. Bunun dışında miyokardiyal iskemi, mikroinfarktüsler, oksijen yetmezliği ve sağ ventrikül yetmezliği de troponin salınımına neden olabilir. Sağ ventrikül duvar gerilimi artışı durumunda; sağ koroner arter kompresyonu ve direkt miyokardiyal mikroinjuri troponin yüksekliğinin muhtemel nedenidir (1, 44,69).

2.6.3. Elektrokardiografi

Akut PE'nin EKG bulguları genellikle nonspesifik olmakla birlikte T-dalga, ST segment değişiklikleri ve sol veya sağ eksen sapması şeklindedir. Görülen değişiklikler sağ ventrikül dilatasyonuna bağlıdır. PE'nin en sık rastlanan EKG bulgusu sinüs taşikardisidir. Ancak atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, sağ dal bloğu ve P-pulmonale görülebilir. Büyük PE'si olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikülde basınç artışına bağlı sağ dal bloğu ve V1-V4'te T negatifliği görülebilir. Ayrıca D1'de S, D3'te hem Q dalgası hem de negatif T (S1Q3T3) dalgası oluşur. Akut PE'li hastalarda normal bir EKG görülmesi çok nadirdir (1, 14,69).

2.6.4. Ekokardiografi

Pulmoner emboliye bağlı gelişen hemodinamik değişiklikleri, yüksek doğrulukla ortaya koyabilmesi, çabuk ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle EKO tanıda önemlidir. PE olgularının yaklaşık % 25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. EKO masif/submasif PE'de oluşabilecek SVD veya dilatasyonunun belirlenmesini sağlar. Ayrıca EKO masif PE ile karışabilen aort diseksiyonu, perikard tamponadı, MI, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır. Sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, SVD'yi gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombus varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı ve patent foramen ovale

varlığı PE'li hastalarda gözlenebilecek EKO bulgularıdır. Özellikle Doppler EKO ile PAB'da ciddi artışın saptanması sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve disfonksiyonunun PE ile ilişkisini ortaya koyar (44,69,70).

Hemodinamik instabiliteye yol açan bir PE'yi, dilate ve hipokinetik sağ ventrikül, sağ ventrikül / sol ventrikül oranında artma (özellikle sol ventriküle kayan interventriküler septum dolayısıyla), proksimal pulmoner arterlerin dilatasyonu, triküspit regürjitasyona yol açan jet velositesinin artması (3–3,5 m/s) ile tanımak kolaylaşır. İnför vena kavanın iki boyutlu görüntülenmesinde inspirasyonda kollaps görüntüsünün oluşmaması önemlidir. Kronik PE olmayan hastalarda tanıyı desteklemede en sık kullanılan parametreler; sağ ventrikül dilatasyonu ve triküspit regürjitasyonudur. EKO, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif embolizmden kuşkulanan olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır (1,70).

2.6.5. Akciğer Grafisi

Pulmoner embolide, akciğer grafisinde çoğunlukla anormal fakat nonspesifik bulgular mevcuttur. Olguların %20'sine varan oranında direkt grafi normaldir (1). Bu nedenle normal akciğer grafisi PE'yi ekarte ettirmez. Akciğer grafisinin esas rolü PE'yi taklit eden pnömotoraks, pnömoni gibi nedenleri ekarte etmektir.

İnfarktüsün gelişmediği embolik obstrüksiyon döneminde tıkanan arterin distalinde oligemiye bağlı daha saydam (hiperlüsen) alanlar fark edilebilir (Westermarck belirtisi). Lineer ya da bant atelektazileri, olasılıkla buna sekonder diyafragma yüksekliği, alt loblardaki volüm kaybı, majör fissürün alta inmesi, bir damar gölgesinde aniden sonlanma gibi bulgular saptanabilir. Masif embolilerde ana pulmoner arter gölgelerinde genişleme ve kardiomegali gibi korpulmonale bulguları söz konusudur. Emboliyi takiben pulmoner infarktüs gelişen olgularda parankimde bir pnömonik gölge koyuluğu, plevral reaksiyon veya sıvı ortaya çıkar. Bu dansiteler yamalı bir görünümünden yuvarlak nodüler dansiteye kadar çeşitli görünümündedir. Klasik olarak tabanı plevraya oturan tepesi hilusa yönelik ve çoğu kez içinde hava bronkogramı içermeyen homojen bir opasite (Hampton hörgücü) şeklinde görülür. Ana pulmoner arter genişlemesi (Fleischner işareti) PE tanısında yardımcı bir bulgudur. Genişlemiş sağ desending pulmoner arter görüntüsünün de pulmoner embolizmde bir radyolojik bulgu (Palla işareti) olabileceği bildirilmiştir (1, 70).

2.6.6. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi

Önceleri kullanımı çok yaygın olan sintigrafi, özellikle çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi sonrası daha az sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Ancak sintigrafi; BT anjiyografi bulunmaması durumunda klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı durumlarda ve kontrast madde allerjisi öyküsü veya renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir. Sintigrafi noninvaziv ve güvenilir bir tetkik olup, güvenilirliği klinik çalışmalarla kanıtlanmış bir yöntemdir (1).

Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (1,44). Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu, plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir (71).

Çok merkezli ve kapsamlı bir çalışma olan PIOPED, altın standart olarak pulmoner anjiografinin (PA) kabul edildiği akut PE için V/Q sintigrafisinin tanısal etkinliğinin araştırıldığı prospektif bir çalışmadır (72). Bu çalışmada sintigrafinin diagnostik performansının cinsiyet ve yaşlar arasında anlamlı bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir. Hastalar normal, yüksek, orta ve düşük olasılıklı PE ile uyumlu olarak sınıflandırılmıştır. Tablo 8'de PIOPED kriterlerine göre hesaplanan duyarlılık, özgüllük ve pozitif öngörü değerleri yer almaktadır (72).

Tablo 8. V/Q sintigrafisinin tanı değeri(72)

Klinik olasılık	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif Öngörü
Yüksek	% 41	%97	%88
Orta	% 82	%52	%33
Düşük	%98	%10	%16

2.6.7. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi:

Pulmoner emboli büyük ölçüde alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır. PE kuşkulu hastalarda alt ekstemite USG'nin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını gerektirir. DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon USG'si, iki yönlü Doppler USG ve renkli Doppler USG yer almaktadır (73). Kompresyon USG'nin proksimal DVT için duyarlılığı % 90'ın üzerindeyken, özgüllüğü % 95 civarındadır. DVT ile klinik bulguların varlığında kompresyon USG ile proksimal trombüsün tanı şansı artmaktadır. USG'si tanısal

olmayan ancak PE kuşkusunu olan olgularda, seri ultrasonografik izlem (5- 7- 14.günler) önerilmektedir (1).

2.6.8. Spiral Bilgisayarlı Tomografi

Spiral BT, tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Bu yöntemle ancak santral pulmoner damarlar (ikinci-dördüncü dallanmalar) sağlıklı olarak görüntülenebilir. Ancak segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda bu yöntem duyarsızdır. Spiral BT'nin lobar ve segmenter emboliler için bir çok çalışmada duyarlılığı %64–100 (ortalama %95,5), özgüllüğü %89–100 (ortalama %97,6) olarak bildirilmiştir. Ancak subsegmenter ve daha periferik embolilerde duyarlılığı %36'ya kadar düşmektedir. Spiral BT anjiografinin normal bulunması izole subsegmental PE'yi ekarte edememektedir (74). Bu yöntem, aynı zamanda PE'ye ait parankimal konsolidasyonları tespit ederek PE ile ayırıcı tanıya giren diğer parankimal patolojileri ekarte edebilme özelliğinden dolayı günümüzde sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Gelişen teknolojinin sonucu olarak günümüzde multidedektör BT cihazları, multislice görüntüleme ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde, subsegment ve periferindeki damarların görüntülenme düzeyleri artmıştır (75).

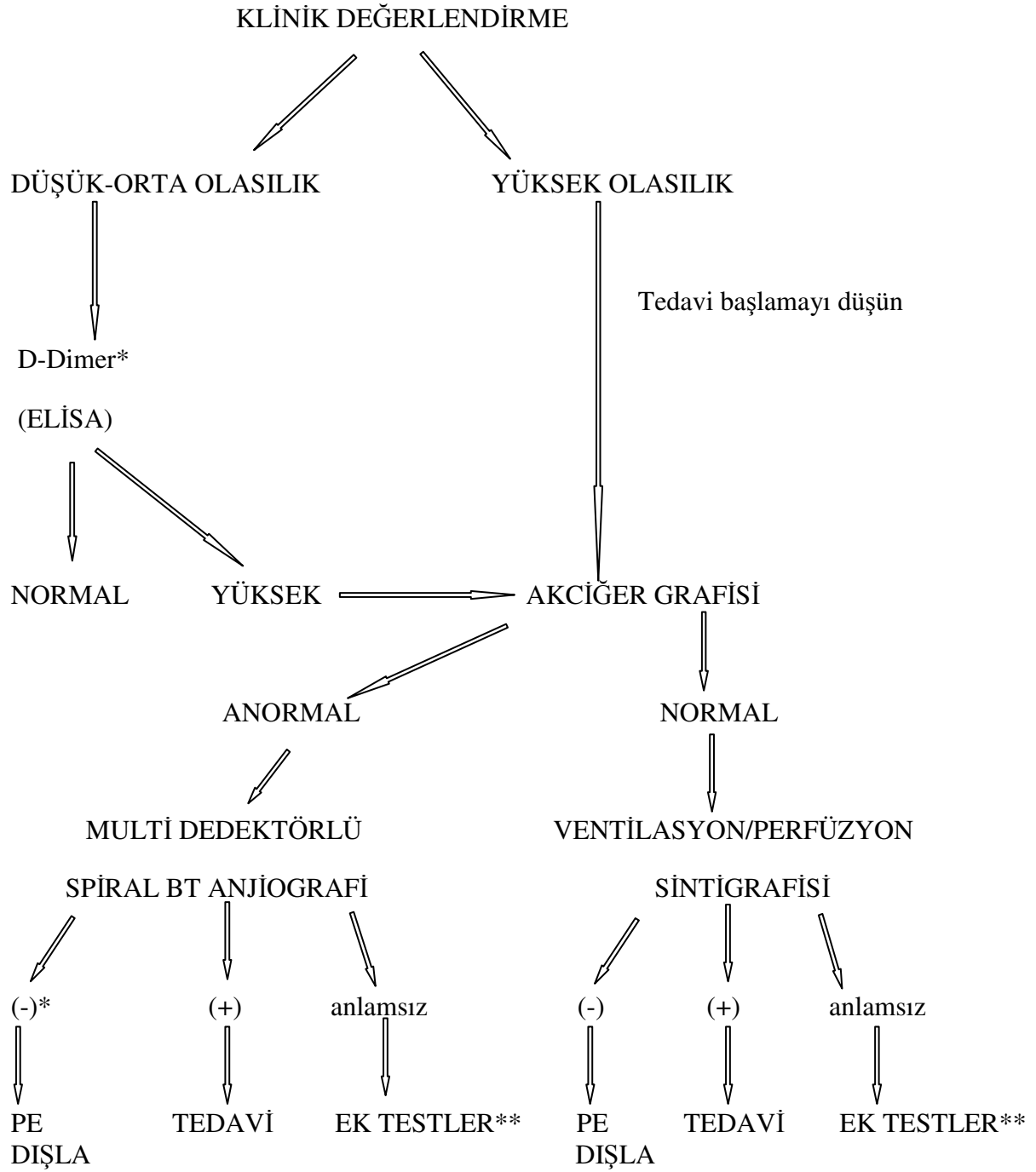
2.6.9. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği, pulmoner arterler içinde trombusun doğrudan görüntülenmesini sağlar. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır. Godolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilebilir. Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı yan etki öyküsü olan hastalarda BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. Pelvis ve vena kava inferioradaki trombusların saptanmasında yararlı olabilir. Ancak hareket artefaktlarının yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az kullanılır (1).

2.6.10. Pulmoner Anjiyografi

Bu yöntem PE tanısında kesin sonuç veren, güvenilir ve altın standart olarak kabul edilen bir tetkiktir. PE'den şüphelenilen bir olguda; kardiyovasküler kollaps veya hipotansiyon varsa ve diğer tanı yöntemleri ile tanı konulamamışsa bu inceleme yapılmalıdır. Ancak pulmoner anjiyografi kontrast maddeye allerjisi olanlarda, ciddi pulmoner hipertansiyon varlığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda ve akut MI geçirenlerde kontrendikedir. İşleme bağlı komplikasyon oranı %4, mortalite ise %0,4'tür (40). Digital subtraction angiography (DSA) sayesinde daha hızlı ve rahat çekim olasılığı ile birlikte periferik trombusların saptanma olasılığında da artış sağlanmıştır. Ancak bu işlem pahalıdır ve deneyim gerektirir

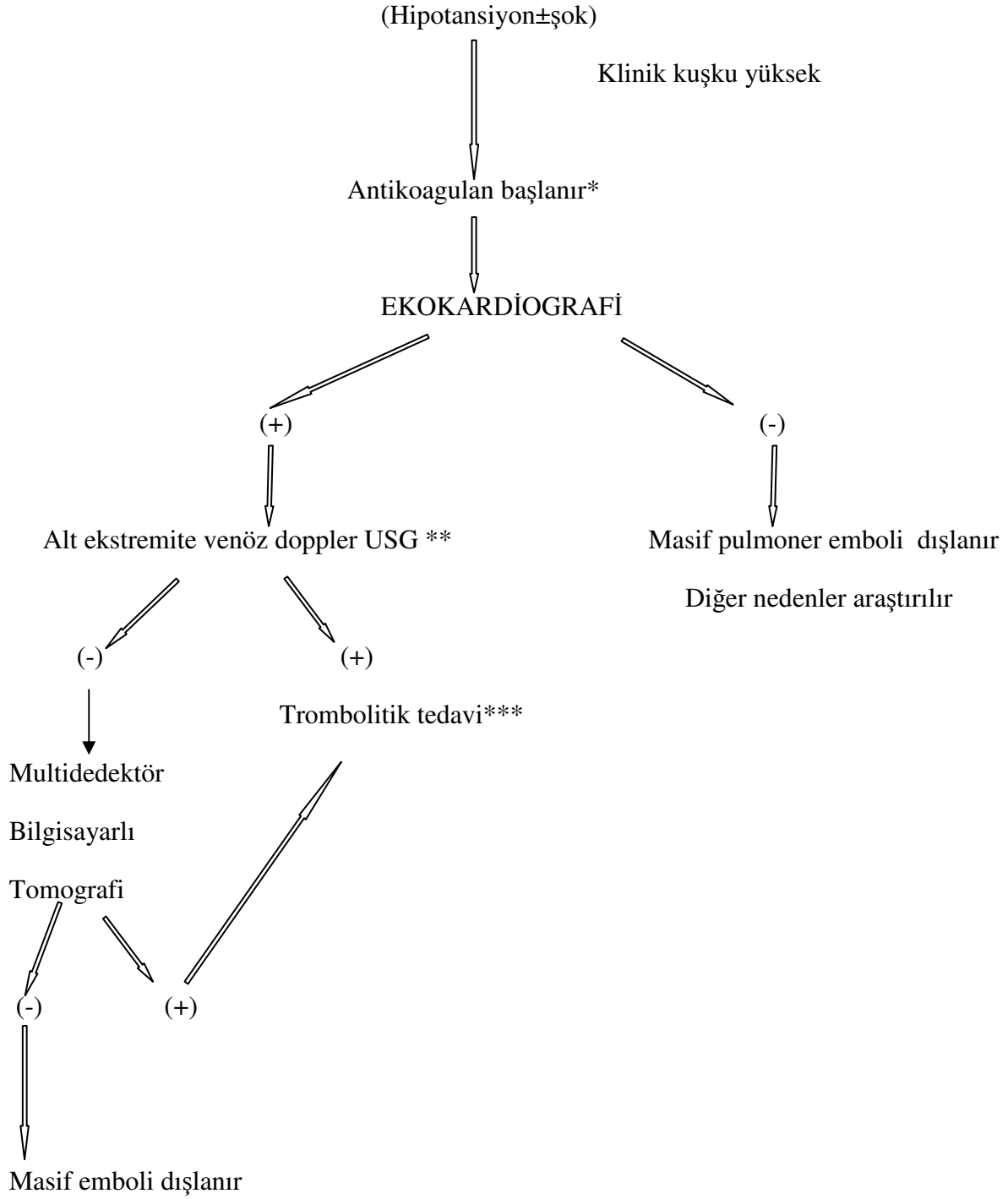
(1,36). Acil polikliniğe başvuran PE kuşkulu hastalarda uygulanabilecek algoritmik tanı yaklaşımları Şekil 1 ve Şekil 2 de belirtilmiştir (1,8,44).



Şekil 1. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastaya acil servis ve poliklinikte tanısal yaklaşım (1,8,44)

*Yüksek klinik şüphe varsa ek testler yapılır, **Ek testler: Alt ekstremitte venöz dopler, pulmoner anjiografi

MASIF PULMONER EMBOLİ KUŞKUSU



Şekil 2. Masif pulmoner embolizm kuşkusunu olan hastada tanı ve tedavi algoritması (1,8,44)

* Hemodinamik instabilite mevcut ise: sıvı ve vazopressör tedavisi yapılır

** Doppler USG olanağı bulunmayan

2.7. TEDAVİ

Pulmoner emboli tanısı konulan hastalarda yeniden oluşacak emboli ataklarını önlemek, hemodinamisi bozuk olan hastaları stabil hale getirmek asıl amaçtır. PE tedavisi embolinin masif, submasif, düşük risk olmasına göre farklılık gösterir.

2.7.1. Medikal Tedavi

2.7.1.1. Antikoagulan Tedavi

2.7.1.1.1. Unfraksiyone Heparin Tedavisi

Unfraksiyone Heparin (UFH), Antitrombin III ve Faktör X üzerinden etkisini gösterir. Ancak esas etki Antitrombin III üzerindedir. Trombolitik, antiinflamatuvar, antiatherosklerotik etkisi de vardır ve aPTT ile takibi yapılır. Kontrol aPTT'nin degerinin 1,5-2,5 katına ulaşması hedeflenir. Başlangıç dozu 80 U/kg bolus ve idame dozu ise 18-24 U/kg/saat olarak uygulanır (1). UFH'nin yan etkileri Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Unfraksiyone Heparin'in Yan Etkileri

-
1. Heparin direnci
 2. Heparine bağlı trombositopeni
 3. Deri döküntüleri
 4. Osteoporoz
 5. Kanamalar
 6. Hipersensitivite reaksiyonları (ürtiker, rinit, astım, anjionörotik ödem, ateş, titreme, fenalık hissi, taşikardi, takipne, siyanoz ve şok)
-

2.7.1.1.2. Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin

Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH), UFH'den kimyasal veya enzimatik yolla elde edilir. FXa ve az miktarda da Faktör II üzerinden etki gösterir. Makrofaj, endotel hücreleri ve plazma proteinlerine bağlanma oranları düşük olduğu için kanama, osteoporoz ve trombositopeni riski daha düşüktür (70). Masif olmayan PE tedavisinde DMAH'in en az UFH kadar etkin olduğu yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur (76, 77). Masif PE tedavisinde ise DMAH'lerin kullanımı söz konusu değildir. DMAH, hastanede kalış süresini kısaltır ve yaşam kalitesini artırır. Tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 5. günü yapılan trombosit sayımının dışında laboratuvar monitorizasyonu gerektirmez. Eğer tedavi sürdürülecekse 2 –3 günde bir trombosit sayımı yeterlidir. DVT olan bazı olgularda evde DMAH uygulaması etkin ve güvenilir bulunmasına karşın PE'de yatırılmadan ayaktan tedavi tavsiye edilmemektedir

(1). Kanama riski daha düşük olan DMAH'lerin (UFH: %10, DMAH: %3) uzun süre kullanımında osteoporoz riski UFH'ye göre çok daha azdır. DMAH'ler UFH ile karşılaştırıldığında heparinle indüklenen trombositopeniye daha az neden olmaktadır (1). Türkiye'de bulunan DMAH'lar ve dozları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparinler ve Dozları (1).

Enoksaparin	1mg/kg/12 saat veya 1.5mg/kg/24 saat
Nadroparin	86 anti-FX a IU/kg/12saat
Deltaparin	200 anti-FXa IU/kg/24 saat
Tinzaparin	175 anti FXa IU/kg/24 saat

2.7.1.1.3. Direk Trombin İnhibitörleri

Klinikte heparine bağlı trombositopeni gelişen hastalarda kullanılmaktadır. Bu grupta hirudinin semisentetik türevi lepirudin, algotroban, melogatran ve ximelegatran bulunmaktadır. Tedavi süresince aPTT takibi yapılır ve normalin 1.5-3 katı olacak şekilde dozları ayarlanır (78).

2.7.1.1.4. Oral Antikoagülanlar

Oral yolla alınan ve barsaktan iyi emilerek karaciğerde metabolize olan warfarin ve türevleri idrarla vücuttan atılır. Karaciğerde K vitaminine bağlı dört pıhtılaşma faktorünün (faktor II, VII, IX ve X) sentezini inhibe ederek ve protein C ve S gibi antikoagülan proteinlerin karboksilasyonunu sınırlayarak etki gösterirler. Plazmadaki koagülasyon faktörlerinin inaktive olabilmesi için zamana gereksinim olduğundan warfarin akut olarak etki göstermez. Bu nedenle heparin tedavisinin 1. ya da 2. günü warfarin de (5mg/gün) verilmeye başlanır ve en az 5 –7 gün birlikte uygulanır (1,44,77,78).

Warfarinde doz ayarlaması protrombin zamanına (PT) ve uluslararası normalize edilmiş oran (INR)'ye göre yapılır. Bu oranın 2-3 düzeyinde tutulması gerekir. Ard arda iki gün INR değeri bu terapötik aralığa eriştiğinde heparin kesilerek warfarin ile tedaviye devam edilir. INR değeri 3-4.5 aralığında olduğunda venoz tromboembolizm insidansı azalmadığı gibi kanama riski de 4 kat artar. INR'nin terapötik aralıkta tutulması amacıyla oral antikoagülanların yükleme dozunda başlanması yararlı değil hatta zararlıdır. Çünkü diğer koagülasyon faktorleri ile (faktor II, VII, IX ve X) karşılaştırıldığında daha kısa yarı ömürleri olan protein C ve S yüzünden geçici bir şekilde pıhtılaşmaya eğilim artabilir. Monitorizasyon,

INR değeri tedavi aralığında olana kadar günlük yapılır. Daha sonra ilk iki hafta süresince haftada iki-üç kez ya da INR stabil ise daha az sayıda bakılabilir. Uzun süreli tedavide ise bu kontrol aralığı dört haftaya kadar çıkabilir (136). Oral antikoagülanlarla tedavi sresinin medikal hastalarda üç aydan az olmaması önerilmektedir (1,77,79).

Oral antikoagülanların en önemli komplikasyonu kanamadır. 65 yaş üzeri olmak, geçirilmiş stroke ya da gastrointestinal kanama, böbrek ya da karaciğer yetmezliği ve eş zamanlı antiplatelet tedaviler kanama açısından risk oluşturur. INR değeri 3'n üzerine çıktığında kanama riski de artar. Kanama halinde ya ilaç kesilir ya da oral veya parenteral K vitamini (1-2 mg) verilir. Kanama ciddi ise intravenoz K vitaminin yanısıra taze donmuş plazma da verilebilir. Deri nekrozu, oral antikoagülanların bir diğer önemli komplikasyonudur. Bu komplikasyon tedavinin ilk haftasında oluşur. Protein C ve S eksikliğinde ve malignite söz konusu olduğunda ortaya çıkar (30).

2.7.1.2. Trombolitik Tedavi

Masif PE tanısı alan hastalarda trombolitik tedavi kullanılır. Trombolitik ilaçlar plazma protein plazminojenini direk ya da indirek yolla plazmine çevirirler. Plazmin hızla fibrini yıkararak pıhtı lizisi sağlar. Plazmin ayrıca fibrinojen, Faktör V ve Faktör VIII'e bağlanarak sistemik olarak hipokoaglasyona yol açar. Fibrin ve fibrinojen proteolizisi ile fibrin/fibrin yıkım ürünlerinin plazma düzeyi artar. Trombolitik ilaçlar trombositlerin adhezyon ve agregasyonunda önemli rol oynayan Glikoprotein Ib (GpIb) ve Glikoprotein IIb/IIIa (GpIIb/IIIa) yüzey reseptörlerine bağlanarak trombosit disfonksiyonuna neden olurlar (80). PE'de kullanılan trombolitik ilaçlar ve dozları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptittir. Diğerlerine göre daha ucuz olmasına karşın allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan etkilere daha fazla yol açar. Streptokinaz antijenik yapıda olduğu için bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle yeniden kullanılamaz. Allerjik reaksiyonların önlenmesi için trombolitik tedavi öncesi antihistaminikler ve steroidler ile premedikasyon yapılır. Bütün bu uygulamalara rağmen tedavi esnasında gelişen anaflaksi ve benzeri durumlarda ise hemen ilaç kesilir ve klasik anaflaksi tedavisi verilir (44,78).

Rekombinand doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) infüzyon zamanı kısa (iki saat) ve hızlı etkilidir. Hipotansiyon/şok tablosu varlığında hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir. İlk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelme açısından trombolitik ilaçlar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (1,77,78,81).

Tablo 11. Pulmoner embolide kullanılan trombolitik ajanların kullanım şekilleri (77)

İlaç	Plazma yarılanma süresi	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
Streptokinaz	18–25 dk	250.000 IU 30 dk	100.000 IU/saat	24 saat
Ürokinaz	13–20 dk	4400 IU 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
Doku plazminojen aktivatörü (tPA)	2–6 dk	Gerekmiyor	50 mg/saat	2 saat

Erişkinde kardiyak arrest pulmoner emboli nedeniyle oluşmuşsa kardiyak arrest esnasında trombolitiklerin kullanımı önerilmektedir. Erişkin kardiyak arrest sırasında arrest sebebi olarak akut trombotik etyolojiden şüphelenilen hastalarda standart resüsitasyon ilk planda başarısız olursa, her vaka kendi içinde değerlendirilerek tromboliz akla getirilebilir. Kardiyak pulmoner resüsitasyon (CPR)'a başlanmış ve devam ediyor olmak tromboliz için kontrendikasyon teşkil etmez (82). Akut PE için yapılan CPR'ı takiben 60 dakikadan fazla CPR gerektiren vakalarda hayatta kalma ve iyi nörolojik prognoz bildirilmiştir. Bu şartlar altında trombolitik bir ilaç uygulanırsa resüsitasyon sonlandırılmadan önce en az 60–90 dakika resüsitasyon yapmak gerekeceği akılda tutulmalıdır (82,83).

Trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu kanama olduğundan, tedaviye başlamadan önce PE tanısının kesinleştirilmesi ve kanama riskini arttıran faktörlerin göz önüne alınması gerekir. Tedavi verilen olguların yaklaşık %3'ünde kanama komplikasyonu görülür (1). Sistemik trombolitik tedavide en ciddi komplikasyon intrakraniyal hemorajidir. Eğer intrakraniyal kanamadan kuşkulaniyorsa ilaç infüzyonu hemen durdurulmalıdır. Kanama, damara giriş yerinden kaynaklanıyorsa buraya elle kompresyon yapılması yeterli olabilir. Ciddi kanama oluştuğunda bile trombolitik ilacın kesilmesi, kanama kontrolü için genellikle yeterli olur. Masif ve sürekli kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. Bu tedavi yetersiz kaldığında ise taze donmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ajanlar kullanılır (1,78).

2.7.2. Cerrahi tedavi

2.7.2.1. Pulmoner Embolektomi

Pulmoner embolektomi aşağıdaki durumların hepsinin varlığında düşünülmesi gerekir(1,44,84)

1. Pulmoner anjiografide masif obstrüksiyon,
2. Yapılan aktif ve uygun tedaviye rağmen ciddi hemodinamik bozukluk,

3. Antikoagulan ve trombolitik tedavinin yetersiz ya da kontrendike olduğu durumlar,
4. İki saatlik trombolitik, oksijen ve inotropik tedaviye rağmen hemodinamik stabilitenin sağlanamamış olmasıdır.

Cerrahi embolektomide mortalite %25–60 arasındadır. Embolektomi öncesi kardiyak arrest öyküsü olan masif emboli olgularında ise mortalite %70-80'e yükselmektedir (1,44,85).

2.7.2.2. Vena Kava Filtresi

Filtreler inferior veya superior vena kavanın distalindeki trombusun pulmoner dolaşıma ulaşmasını mekanik olarak engellemek amacıyla kullanılırlar. İlk dönemlerde cerrahi işlem sonrası vena kava içine yerleştirilirken günümüzde anjiyografik yöntemler kullanılmaktadır. Önceleri sadece kalıcı filtreler mevcut iken bugün geçici filtreler (takıldıktan ortalama 6 hafta sonra çıkarılabilen filtreler) kullanılmaya başlanmıştır. Filtre inferior vena kava içine renal venlerin altındaki düzeye yerleştirilir (1).

Yapılan prospektif, kontrollü çalışmalarda Vena Kava İnférieur filtrelerinin PE gelişimini azalttığı, buna karşılık pulmoner emboli mortalitesini ya da nüks oranlarını değiştirmediği saptanmıştır (134). Hastaların sekiz yıl izlendiği "PREPIC" çalışmasında filtrelerin DVT'yi arttırdığı, fakat toplam VTE sıklığını değiştirmediği, posttrombotik sendrom açısından da fark oluşturmadığı bildirilmiştir (86)

Vena Kava filtrelerinin endike olduğu durumlar şunlardır (85–87):

1. Antikoagulan ve trombolitik tedavinin kontrendike olduğu olgular,
2. Yapılan antikoagulan tedavinin oluşturduğu komplikasyonlar ve antikoagulan tedavinin durdurulmasının zorunlu olduğu haller,
3. Yetersiz antikoagulan tedavi veya uygun antikoagulan tedaviye rağmen rekürren embolizm görülmesi,
4. PE ile birlikte kronik rekürren embolizm ve kor pulmonale,
5. Kronik pulmoner yetmezlik oluşturan multipl küçük PE'ler,
6. Antibiyotik ve antikoagulan tedaviye dirençli septik emboli,
7. Acil pulmoner embolektomiler sonrası,
8. İlio-femoral bölgede migratuvar trombus varlığıdır.

Bu filtrelerin antikoagulan tedavi altında iken PE gelişen olgularda ya da masif PE'de fatal olabilecek yeni bir atağın önlenmesi amacıyla kullanımı konusunda görüş birliği yoktur. Masif PE olgularında vena kava inferiora filtre yerleştirilmesinin erken nüks ve buna bağlı mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (1,78).

Filtre takılmasına bağlı olarak giriş bölgesinde venöz trombüs gelişimi, hematoma, yara enfeksiyonu, hava embolizmi gibi lokal komplikasyonlar, giriş yerinde trombüs, filtrenin migrasyonu, damar duvarı erozyonuna bağlı retroperitoneal hemoraji, filtre kırılması, filtreye bağlı vena kava inferiorunda obstrüksiyon ve alt ekstremitelerde kronik venöz yetmezlik gibi sistemik sorunlar gelişebilir. Takılan filtrelerin yer değiştirme sıklığı %50'yi bulabilmektedir (78,88).

Vena kava inferior filtresi takılan hastalarda, kanama riski yaratan durum ortadan kalktığında, profilaktik dozda ve filtre kaldığı sürece antikoagülan tedavi verilmesi önerilmektedir (1).

2.8. NATRİÜRETİK PEPTİDLER

2.8.1. Natriüretik Peptid Sistemi ve Yapıları

Kalbin endokrin fonksiyona sahip olduğu şüpheleri yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürezin ilişkili olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur (89). Atriyal kas hücrelerinde elektron mikroskobu ile endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir (90). 1988 yılında Sudoh ve ark. (91) Atriyal natriüretik peptid (ANP) benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığını göstererek BNP adını verdiler. Takip eden araştırmalarda BNP'nin kalp kası hücrelerinde sentezlendiği ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (92). Bilinen diğer natriüretik peptid olan C-tipi natriüretik peptid'in (CNP) ise kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki gösterdiği düşünülmektedir (93).

Atriyal natriüretik peptid 28 aa içeren bir polipeptid olup esas olarak atriyal kas hücrelerinde üretilmektedir (94). Az miktarda da olsa ANP ventrikül kas hücreleri tarafından da oluşturulmaktadır. Oluşumunda meydana gelen NT-ANP, ANP'ye göre daha kararlı serum düzeyine sahiptir. ANP'nin sekresyonu atriyal basınç artışı ile ilişkilidir. Dolaşımdan endopeptidazlar veya toplayıcı reseptörler tarafından endositoz yolu ile uzaklaştırılır (94,95)

Brain natriüretik peptid bütün natriüretik peptidlerde ortak 17 aa halka yapısını içeren 32 aminoasitlik bir polipeptiddir (94). Temel depolanma yeri atriyum olan ANP'nin aksine temel kaynağı kalp ventrikülleridir. Bu nedenle diğer natriüretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir. Ventrikül duvarındaki gerilme ve hacim yükü ile BNP sekresyonu uyarılır. Bu peptid de ANP'ye benzer şekilde dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır. Natriüretik klirens reseptörü olarak bilinen C-tip reseptörler

BNP ile kompleks oluşturur ve hücre içine reseptör-peptid kompleksi fagosite edilir. İkinci bir mekanizma olarak içerisinde çinko ihtiva eden ve daha çok böbrek tubüllerinde ve damar endotel hücrelerinde bulunan endopeptidazlar aracılığıyla parçalanırlar (90). Ayrıca BNP'nin plazma seviyesi ANP'den daha fazla ve yarılanma ömrü daha uzundur (20 dk). Tıpkı NT-ANP de olduğu gibi BNP sentez yan ürünü olan NT-proBNP, BNP'den daha kararlı ve uzun yarı ömürlüdür (60–120 dk) (96).

C-tipi natriüretik peptid, natriüretik peptid ailesinin üçüncü üyesi olup, orijinal olarak domuz beyninden izole edilmesine rağmen esas olarak endotel hücreleri ile ilişkilidir (97). Vasodilatör özelliği gösterilmiş olmakla birlikte esas etkisinin ne olduğu net olarak bilinmemektedir (94).

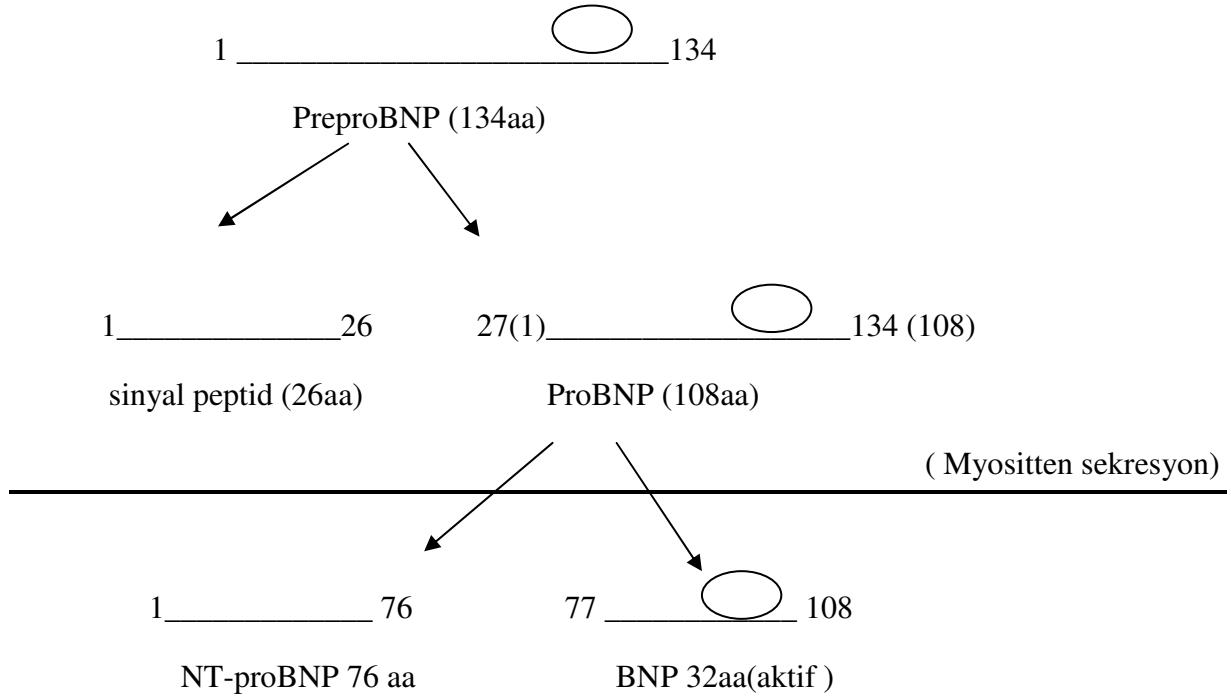
Yakın zamanda yılan zehrinde D-tip (Dendroaspis) natriüretik peptid olarak isimlendirilen bir natriüretik peptid bulunmuştur. ANP ve BNP benzeri etkileri olan bu peptidin insan fizyoloji ve patofizyolojisi üzerine olan etkisi tam olarak bilinmemektedir (98).

2.8.2. NT- proBNP

BNP 32 aminoasitten oluşan santralde 17 aminoasit içeren ve disülfid bağları ile bağlı olan bir moleküldür. BNP'nin ilk izole edildiği yer domuz beynidir (91). BNP 108 aminoasit içeren pre-hormon (ProBNP) olarak sentezlenir. Kalp gerildiği zaman kas hücresindeki ProBNP kana verilir. Dolaşıma geçtikten sonra C terminal fragmanını temsil eden 32 aminoasitlik BNP ve N terminal fragmanını temsil eden biyolojik olarak inaktif Pro N-tip BNP'ye parçalanır. NT-proBNP'nin oluşum mekanizması Şekil 3'te gösterilmiştir. Vücutta etki gösteren aktif hormon BNP olmasına rağmen yarı ömrü 20 dakika olup çok kısa sürede kandan kaybolduğu için Pro-BNP seviyesini ölçmek çok daha güvenilir sonuç verir. Kanda daha uzun süre var olan ve yarı ömrü 120 dakika olan, günün her saatinde eşit miktarda salgılanan NT-proBNP ölçümü de tercih edilebilir. NT-proBNP ölçümü BNP ölçümünden daha kolaydır. Çünkü plazma konsantrasyonu daha yüksektir (94,96). BNP plazmada CNP reseptörüne bağlanır ve nötral endopeptidazlar tarafından proteolizise uğratarak temizlenir. NT-proBNP ise renal atılımla vücuttan temizlenir (7).

Beyin natriüretik peptid düzeyi ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde gözlenen BNP düzeylerindeki artışı bu hastalarda sıkça görülen artmış basınç ve volüm yükü nedeniyle artan sol ventrikül kitlesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak BNP düzeyindeki artış böbrek yetmezliğinde azalmış böbrek parankim kitlesi nedeniyle azalan C-tipi reseptörler ve endopeptidaz aktiviteleri nedeniyle, azalmış BNP yıkımına da bağlı olabilir (94,95).

Yapılan birçok çalışmada NT-proBNP ve BNP'nin akut dispneli, sağ ventrikül yüklenmesi olan hastalarda kötü pronoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (4-6). Pruszczyk ve ark.(95) yaptığı bir çalışmada semptomatik akut PE'li hastaların %83'ünde plazma NT-proBNP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada dispne şikâyeti olan hastalarda artmış NT-proBNP düzeyi varlığında PE olasılığının değerlendirilmesi gerektiğini belirtilmiştir.



Şekil 3. NT-proBNP ve BNP'nin oluşumu

Yapılan başka bir çalışmada acil serviste ve yoğun bakım ünitelerinde kardiyojenik şoklu ve ARDS'li hastalarda kardiyak olmayan nedenlerle gelişen sağ ventrikül yetmezliğini göstermede NT-proBNP'nin anlamlı olduğu gösterilmiştir (4). Ancak özellikle yoğun bakım ünitelerindeki hastaların yandaş hastalığının bulunması, bu hastalarda NT-proBNP ve BNP'nin yararını sınırlamaktadır (4).

Fijalkowska ve ark. (5) pulmoner hipertansiyonlu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada serum NT-proBNP değerinin uzun dönemli morbiditeyi ve tedavi seçimini belirlemede etkin olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada NT-proBNP'nin; proBNP'nin inaktif ve uzun süreli tespit edilebilen kısmı olduğu, fizyolojik etkilerinin bulunmadığı ve plazma BNP düzeyini belirleme de daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir.

2.8.3. BNP'nin oluşumu ve polipeptid yapısı

BNP'nin asıl salgılanım ve üretim yerinin ventrikül miyokardı olduğu yaygın olarak bilinmektedir. Ancak atriyal miyositlerde de BNP üretim ve salgılanmasının olduğu gösterilmiştir. BNP'nin atrium miyositindeki düzeyi aslında ventrikül miyositindekinden daha fazladır. Bununla birlikte, ventriküllerin kitlesi daha fazla olduğu için, ventriküllerden salgılanan miktar toplamda daha fazladır. BNP sentez ve salgılanması için primer uyarı kardiyomyositlerin gerilmesidir (94).

BNP'nin A, B ve C olmak üzere üç tip reseptörü vardır. A tipi diğer tiplerin regülasyonu ve biyolojik aktiviteden sorumludur. C tipi sirkülasyonda görevlidir. Her üç tip de özellikle böbrek, kalp, vasküler düz kas ve santral sinir sisteminde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (94).

BNP diürezis, natriürezis, hipotansiyon ve düz kas gevşemesini sağlar. Guanil siklaz yolu ile hücre içinde ikincil mesajcı olan cGMP üretimini uyararak etkilerini gösterir. Natriüretik peptid reseptörleri BNP yıkımında da görev alırlar. Bunu glomerul aparatında proksimal renal tübülü etkileyerek yaparlar. BNP Renin, aldosteron sekresyonunu inhibe eder. Böbrek kan akımı ve ritmini değiştirerek intraglomeruler hidrostatik basınç değişiklikleri yapmaksızın natriüretik ve diüretik etki yapar (96). Diüretiklerden farklı olarak glomerüler filtrasyon oranını azaltmaz ve hiponatremiye neden olmaz. Böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkisi vardır. Otonomik sinir sistemindeki vertebral ganglionlarda bulunan BNP reseptörlerince BNP regülasyonu sağlanır (96).

BNP'nin kalp kasında da farklı etkileri vardır. Miyokardın orta tabakasında bulunan damar endotelial hücrelerinde, plazminojen aktivatör inhibitörünün yapımını engelleyerek miyokardial proliferasyon ve fibrozisi inhibe eder. Ayrıca BNP epikardiyal damarları dilate eder (6). Akut MI'nın ilk birkaç saati içinde hem BNP hem de NT-proBNP konsantrasyonları, referans değerlerin 100 kat üzerine çıkmaktadır. KKY gibi vasküler tonusun arttığı durumlarda natriüretik peptidlerin sistemik damar direncini ve doluş basıncını azaltıcı etkilerinin ön plana çıktığı gösterilmiştir (99).

Kan BNP düzeyindeki artışlar, kalp dışı nedenlere de bağlı olabilir. Kan basıncında artışa neden olan renal yetmezlik, asit ile birlikte karaciğer sirozu, primer aldesteronizm. BNP yapımına neden olan tümörler, tiroid hastalıkları, glukokortikoid sekresyonundaki artışlar, hipoksiye neden olan hastalıklar gibi non kardiak nedenlerle de BNP düzeyi artabilir (96).

Sol ventrikül hipertrofinde plazma BNP düzeyi artmaktadır. Yaşlı bireylerin ortalama ventrikül kitlesi gençlere oranla daha fazla olduğu için yaşlılarda plazma BNP

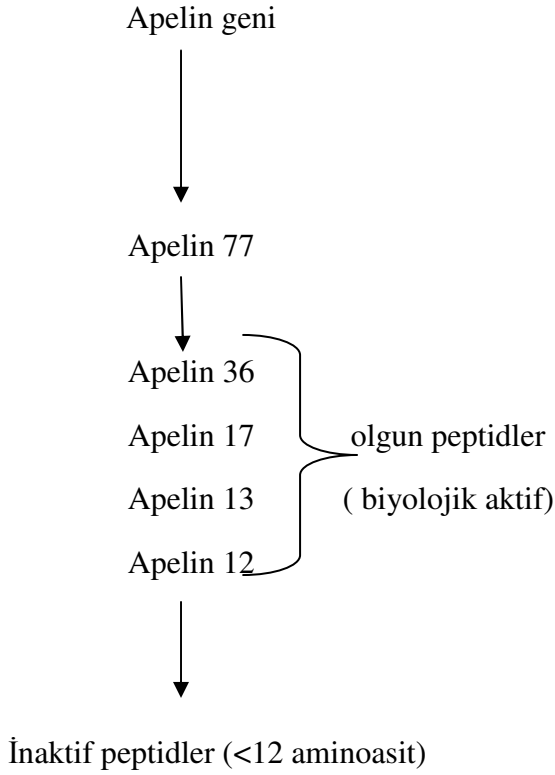
düzeylei gençlere göre daha yüksektir. Ayrıca kadınlardaki plazma BNP düzeyi erkeklere göre biraz daha yüksektir. Bunun nedeni, BNP gen sunumu üzerine kadın seks hormonlarının uyarıcı etkisidir. ACE inhibitörlerinin kullanılması durumunda BNP seviyeleri azalırken, β bloker kullanımında ise BNP düzeyleri artmaktadır. Ayrıca KKY, kapak hastalıkları, diyastolik yetmezlikler ve PHT'na neden olan durumlarda BNP konsantrasyonu artar. KKY'li hastalarda yetmezlik stabil hale geldikten sonra BNP düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (99). Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda BNP düzeyleri sağ ventrikülden yapımın artmasına bağlı olarak artmaktadır. Primer ve tromboemboliye bağlı sekonder PHT veya konjenital kalp hastalıklarında sağ ventrikülün disfonksiyon derecesi ile korele olarak BNP düzeyleri artış göstermektedir (93–96). Daha önce kliniğimizde yapılan bir tez çalışmasında BNP'nin akut PE'li hastalarda SVD'nin belirlenmesinde anlamlı olduğu belirlenmiştir (100). Ayrıca artmış BNP düzeylerinin trombolitik tedaviye pozitif yanıt olarak azaldığı tespit edilmiştir (101).

2.9. APELİN

Tatemeto ve ark. (8) 1998 yılında sığır mide ekstresinden izole ettikleri 36 aminoasitlik peptide Apelin adını vermişlerdir. Apelin 77 aminoasitlik preprotein olarak kodlanarak, sonra daha kısa aktif peptidlere parçalanmaktadır (Şekil 4). Tam-uzun matür peptit 36 aminoasit içermektedir (102,103). Apelin bir kaç dokudan salınan, farklı etkilere sahip olan ve Anjiotensin I benzeri reseptöre (APJ) bağlanan yeni bir peptittir (103). APJ reseptörü insan APJ geni'nin 11. kromozomunun uzun kolunda yer almaktadır. APJ reseptörü Apelin'nin bilinen tek ligandıdır. APJ'nin sentezine yol açan fizyolojik uyarılar akut ve kronik stres, tuz yüklemesi ve su kayıplarıdır (9). Apelin eşleşmiş G proteini reseptörü ile primer olarak kan basıncı kontrolünde etkili olup, kalp yetmezliği ve miyokardiyal reperfüzyon hasarında da rol oynamaktadır. Ayrıca Apelin'in en azından bazı etkilerinin renin anjiotensin sistemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (9,103).

Anjiotensin reseptör 1 (ATR1) ile APJ reseptör geninin yüksek oranda benzerliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda Apelin'in prepropeptidinin varlığı birçok farklı dokuda gösterilmiştir (104). İnsanlarda, preproapelin DNA'sı santral sinir sistemi ve plasentada bolca, daha az olarak ise böbrek, kalp, akciğerler ve meme bezinde bulunmaktadır. Henüz in vivo olarak tanımlanmadıysa da diğer endojen apelin izoformlarının varlığının apelin-36'daki bazı potansiyel proteolitik parçalanma yerleri sayesinde olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla apelin-36'nın C-terminal fragmanları da (apelin-19, apelin-

17,apelin-12) APJ reseptörlerini aktive edebilirler. Her ne kadar bu fragmanlar 12 aminoasitten kısa olsalar da biyolojik olarak etkisiz oldukları düşünülmektedir (102,103).



Şekil 4. Apelin'in sentezi ve metabolizması (9).

Apelin peptidlerinin işleminde rolü olan bir enzim de anjiotensin konverting enzim (ACE) tip 2'dir. Bu enzim; Anjiotensin I'i biyolojik olarak inaktif olan anjiotensin 1-9 veya Anjiotensin II'yi anjiotensin 1-7'ye dönüştürerek, renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) negatif regülasyonunu sağlayan bir karboksipeptidazdır. ACE Tip 2; klasik ACE'nin aksine ACE inhibitörlerinden etkilenmemekte ve esas olarak kalp ve böbrekte bulunmaktadır. ACE Tip 2 Apelin-13 ve Apelin-36'nın ikisini de parçalayabilme özelliğine sahiptir. Bu parçalanmanın önemi belirsiz olsa da, Apelin için tanımlanabilmiş tek metabolize edilme yolu olarak düşünülmektedir (9,103). Apelin'in sentezi ve metabolizması Şekil 4'de gösterilmiştir (9).

2.9.1. Apelin-APJ Sistemi

Apelin-APJ sisteminin merkezi sinir sistemi ve çeşitli periferel dokular üzerinde anlamlı etkisi bulunmaktadır. Akciğer, böbrek ve adrenal bezler gibi bazı dokularda, APJ etkisi damarlarla sınırlı olabilmektedir. APJ reseptörlerinin serebral korteksin nöronlarında, hipokampüste ve hipotalamusta, pitüiter gland hücrelerinde, enterokromafin-benzeri gastrik

hücrelerde, pankreatik ada hücrelerinde, osteoblastlarda ve T lenfositlerde olduğu belirtilmektedir. Birçok dokudaki ligand ve reseptör ko-lokalizasyonunda olduğu gibi APJ de Apelinin salınımla yakından ilişkilendirilmektedir (102).

2.9.2. Apelinin Fizyolojik Etkileri

2.9.2.1. Apelinin Kardiyovasküler Etkileri

Apelin'in fizyolojik etkilerine bakıldığında henüz açıklanması gereken noktaların olduğu görülmektedir. Apelin-APJ yolu glukoz metabolizmasını, termoregülasyonu ve sıvı dengesini de içeren çeşitli fizyolojik işlevlere katkıda bulunmaktadır. Ancak Apelin'in önemli fizyolojik etkilerinin kardiyovasküler sistem üzerine olduğu düşünülmektedir (9). Apelin'in kardiyovasküler sistemde arteriodilatatör, sağlam damar endotelinde (NO bağımlı mekanizma ile) vazodilatatör, hasarlı damar endotelinde vasokonstriktör, endojen pozitif inotropik, protektif, angiogenetik ve santral sıvı düzenlenmesi ve basınç yüklenmesinde kardiyak fonksiyonların düzenlenmesi gibi etkileri mevcuttur (9,102,103).

Apelinin, farelerde hızlı verilmesi ortalama arteriyel basınçta hızlı ama geçici azalmaya neden olur. Bu olayın nitrik oksit bağımlı arterial venodilatasyonla ilişkili olduğunu düşünülmektedir. Apelinin bolus intravenöz enjeksiyonu ortalama sirkülatuar dolum basıncını azaltmaktadır. Sistemik venöz tonüse olan etkileri, apelinin bir arteriyel ve venöz dilatatör olduğunu düşündürmektedir. Aslında ortalama arteriyel basınç ve ortalama sirkülatuar dolum basıncının her ikisindeki eş zamanlı azalma dikkati çekmektedir. Vasküler tonüsteki bu değişiklikler ventriküler dolum yapan durumlardaki değişikliklerle karşılaştırıldığında, akut apelin uygulanmasının sol ventriküler end-diastolik alanı ve sol ventriküler end-sistolik basıncı azalttığı görülmektedir (103).

AJP reseptörlerinin kalpteki lokalizasyonları nedeniyle apelin direkt myokardiyal etkiler göstermektedir. Apelin, izole fare kalbinde subnormal konsantrasyonlarda kasılmayı arttırmaktadır. Normal ve yetmezlikli kalplerin her ikisinin de kardiyomiyositlerinde sarkomer kısalmasına neden olmaktadır. Ayrıca yetmezlikli fare kalplerindeki izole sağ ventriküler trabeküllerde kontraktiliteyi arttırmaktadır (102-104).

Iwanaga ve ark. (105) sıçanlarda deneysel bir kalp yetmezliği modelinde Apelin/APJ ve angiotensin I/angiotensin II sistemleri arasındaki karşılıklı etkileşimi tariflemişlerdir. Apelin ve onun APJ mRNA reseptörü; kalp yetmezlikli sıçanlarda önemli derecede düşüştü

geçmiş ve downregüle olmuştur. Bu deneyde, kalp yetmezlikli sıçanlar bir anjiotensin reseptör blokörü olan telmisartan ile tedavi edildiklerinde klinik gelişme göstermişlerdir. Bunun yanısıra Apelinin ve APJ'nin salınmasında artış göstermişlerdir. Bu da kalp yetmezliğindeki RAAS sistemi ile Apelin döngüsünün ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (9,102,105).

Apelin/APJ sisteminin miyokard kasılmasındaki etkisini gösteren önceki çalışmalar, Apelin'in pozitif inotropik etkilerini de açıkça göstermişlerdir. Szekodi ve ark. (105) Apelin'in myokard gerilimini uyarmada inotropik cevabın %69'na denk yükseltme kapasitesi ile bilinen en potent inotropilerden biri olduğunu bildirmişlerdir. Apelin'in adrenomedullin ve endotelin 1 gibi potent inotrop olduğu ve etkisinin uzun ömürlü olduğu saptanmıştır. Apelin inotropik etkisini intrasellüler alkalizasyonu sağlayarak, yani intrasellüler kasılma cisimciğindeki Ca duyarlılığını artırarak ve hücre içi Ca artışına yol açarak yapmaktadır. Bu mekanizmayı açıklamak için hala çalışmalar devam etmektedir. Apelin'in hipotansif etkisi kısa süreli iken, inotropik etkisi güçlüdür. Kronik apelin uygulanmasının kardiyak atımda önemli bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar kardiyak atım ve kasılmadaki artışın kardiyak hipertrofi ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Bu sonuçlar Apelin'in kalp yetmezliği tedavisinde kullanım olasılığını ortaya koymaktadır (106,107).

Apelin-APJ salınımı kronik kalp yetmezlikli hastalarda biraz daha farklıdır. İlk bulgular göstermiştir ki, kalp yetmezliğinin erken evrelerinde plazma apelin konsantrasyonları hafifçe artmaktadır. Halbuki ilerlemiş kalp yetmezliğinde Apelin düzeyi azalmaktadır. Literatürde ileri KKY olan hastalardaki plazma Apelin düzeylerinin düştüğünü gösteren birçok çalışma mevcuttur (10,108,109). Bu çalışmaların sonuçlarına göre Apelin salınımı farklı etkenlere bağlıdır;

a) Hipoksi/iskemiye cevap olarak Apelin salınımı artmaktadır.

b) Kronik basınç aşırı yüklenme ve kalp yetmezliğinin erken evrelerinde Apelin düzeyi korunur ya da yükselebilir.

c) Şiddetli kalp yetmezliğinde ise Apelin salınımını azaltmaktadır.

Şiddetli kalp yetmezliğinde apelinergic salınımında azalmaya katkıda bulunan muhtemel faktörler artmış RAAS aktivasyonu ve myokardiyal gerginliktir. Bu değişiklikler geri

dönüşümlü olabilir. Sol ventrikülün mekanik boşalımı sonrasında kardiyak apelin ve APJ artışı olabilmektedir (9).

Son zamanlarda Apelin'in miyokardial iskemi/reperfüzyon injürisindeki potansiyel kardiovasküler etkileri incelenmektedir. Weir ve ark. (110) yaptığı bir çalışmada apelin konsantrasyonlarının MI sonrası sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu kalp yetmezliği olmayan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre düştüğünü göstermişlerdir. Bu çalışmada plazma Apelin düzeyi zaman içinde tekrar yükselse de 24. haftada hala düşük kalmıştır. Ayrıca bu çalışmada Apelin'in plazma düzeyinin sol ventrikül volümü, kütlesi veya fonksiyonu ile ilişkisinin bulunmadığı ve remodellingi etkilemiyor görüldüğü bildirilmiştir (110).

2.9.2.2. Apelin'in Diğer Etkileri

Apelin kardiovasküler sistemin yanı sıra diğer bazı organlar üzerine de etkilere sahiptir. Kronik hastalıklar ve Apelin ilişkilerini inceleyen çalışmalarda Apelin ile ilgili çok farklı sonuçlar tespit edilmiştir. Apelin'nin organlar üzerine olan etkileri kısaca şunlardır: Apelin kalpte; pozitif inotropik etki gösterir. Damarlarda vazolidatasyon (sağlam endotel), vasokontrüksiyon (hasarlı endotel), NO salınımı ve anjiogenez üzerine etkilidir. Beyinde sempatik uyarı, adrenokortikotropik hormon (ACTH), gonadotropin ve troid stimulan hormon (TSH) salınımında artış, beslenmede artış ve su dengesini (antidiüretik hormonu azaltarak) sağlar. Pankreasta insülin sekresyonunu azaltırken kolesistokinin salınımını artırır. Direk böbrek üzerine etkisi ile diürez sağlar. Yağ dokusunda insülinin etkisini artırır ve TNF- α 'yı azaltır (9,10,102). Gebelikde laktasyon esnasında göğüs dokusunda apelin miktarında artış tespit edilmiştir (9). Apelin'in farklı dokular üzerine olan etkileri ve etki mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne 1 Ocak 2008 ile 30 Haziran 2009 tarihleri arasında başvuran ve akut PE tanısı alan 56 hasta çalışmaya alındı. Ayrıca çalışmanın kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü 20 sağlıklı erişkin de çalışmaya dâhil edildi. Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındıktan sonra (2007/164) başlanmıştır.

Hastalara ilk değerlendirme ve fizik muayenenin ardından, laboratuvar incelemesi, akciğer grafisi, EKG, EKO, spiral toraks BT ve/veya V/Q sintigrafisi ve alt ekstremitte doppler USG uygulandı. Spiral BT anjiyografide pulmoner arterlerde dolma defektinin gösterilmesi ve/veya V/Q sintigrafisinde perfüzyon defektinin tespit edilmesi ile PE tanısı kondu (1,44).

Çalışmaya dahil etme kriterleri;

1. PE'nin akut döneminde olan hastalar (ilk 2 gün)
2. PE tanısının spiral BT anjiyografi ve/veya V/Q sintigrafisi ile doğrulanmış olması
3. EKO'da sol ventrikül yetmezlik bulgularının olmaması
4. Serum kreatinin değerinin <1.5 mg/dl olması

Çalışmanın dışlama kriterleri;

1. Yaşı 18'den küçük olan hastalar
2. Başvuru anında EKO yapılamayan hastalar
3. Kronik akciğer hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma süresince hastaların yaşı, cinsiyeti ve PE için risk faktörleri, fizik muayene bulguları, akciğer grafisi, EKG, EKO, spiral toraks BT ve V/Q sintigrafisi sonuçları kayıt edildi. PE tanısı alan ve EKO yapılan hastalardan eş zamanlı olarak 8 ml venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinin yarısı plazma elde etmek amacıyla aprotinin+ethylenediamine tetraasetic acid (EDTA) içeren bir tüpe kondu. Kan örneğinin diğer yarısı ise serum elde etmek üzere antikoagülan içermeyen bir tüpe kondu. Örnekler 5 dakika dinlendirildikten sonra 5000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Aynı şekilde kontrol grubundan da venöz kan

örnekleri alındıktan sonra serum ve plazma örnekleri elde edildi. Elde edilen örnekler analiz yapılincaya kadar -70 derecede derin dondurucuda saklandı.

Hastaların EKO değerlendirilmesi hastanemiz kardiyoloji doktorları tarafından Sony Gevingmed Ultrason Cihazı ile yapıldı. Çalışmaya alınan hastalara spiral BT anjiyografi; Toshiba Akuldion 16 cihazı kullanılarak uygulandı. Yüksek klinik şüphesi olup PE'si spiral BT anjiyografi ile gösterilemeyen hastalara V/Q sintigrafisi uygulandı. V/Q sintigrafisi için Digital Gama Camera (Siemens Gama Kamera Çift Başlı E-Cam) cihazı kullanıldı.

Bu çalışmada serum NT-proBNP ve plazma Apelin düzeyi ölçümü OMÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Analiz günü, dondurucuda saklanan serum ve plazma örnekleri oda sıcaklığında çözüldükten sonra NT-proBNP ve Apelin düzeyleri belirlendi. Serum NT-proBNP ölçümü; Roche Diagnostics Elecsys ProBNP E-170 test kiti ile roche cihazında (Elecsys) electrochemilluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak yapıldı (7). Plazma Apelin ölçümü ise, Apelin-36 (Human) ELISA/ Phoenix test kiti kullanılarak, BioTek Synergy 4 cihazında yarışmalı enzim immünassay yöntemi ile yapıldı (9,109).

Hastaların EKO bulgularına göre SVD tanısı aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin tespiti ile kondu (111).

1. Sağ ventrikül hipokinezi (asimetrik veya gecikmiş kontraksiyon, genellikle sağ ventrikül tabanında)
2. Paradoksal septal sistolik hareket
3. Sağ ventrikülde genişleme (diastol sonu çap >30mm veya apikal 4 boşluk görüntüde, sağ ventrikül diastol sonu çapı/sol ventrikül diastol sonu çapı ≥ 1)

Hastalar EKO'da saptanan SVD varlığına göre iki gruba ayrıldı;

- a) SVD (+): SVD tespit edilen hastalar
- b) SVD (-): SVD tespit edilmeyen hastalar

Ayrıca hastalar SVD ve sistolik kan basıncına göre klinik olarak üç grup halinde değerlendirildi (112).

1. Masif PE: EKO'da SVD bulgularının olması ve sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olması,
2. Submasif PE: EKO'da SVD bulgularının olması ve sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın üzerinde olması,
3. Düşük risk PE: EKO'da normal sağ ventrikül fonksiyonu olması ve sistemik arteriyel tansiyonun normal olması

Tüm veriler bilgisayar ortamına kayıt edildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS paket programı kullanıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler kullanıldı. İkili grup karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Kruskal-Wallis Varyans Analizini takiben ikişerli grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. P anlamlılık düzeyi; Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis Varyans Analizi ve korelasyon analizinde $p<0.05$ iken, Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testinde $p<0.017$ kabul edilmiştir. Değişkenler arasında korelasyon araştırılırken Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. EKO ile saptanan SVD'yi belirlemede NT-proBNP'nin cut-off değerini belirlemek amacıyla Receiver Operating Characteristics Curve (ROC) analizi yapıldı. Cut-off değerine göre duyarlılık ve özgüllük hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 56 akut PE'li hastanın 25'i erkek (%45), 31'i kadın (%55) ve yaş ortalaması 60.61 ± 17.04 idi. Kontrol grubunun 11'i kadın ve 9'u erkek ve yaş ortalaması 55.2 ± 12.76 idi. Yaş gruplarına bakıldığında en fazla 15 hasta (%27) ile 60-69 yaş aralığında olduğu belirlendi (Tablo 12).

Tablo12. Hastaların yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş	Erkek (%)	Kadın (%)	Toplam (%)
18-29	1 (4)	2 (6.45)	3 (5.4)
30-39	2 (8)	2 (6.45)	4 (7.2)
40-49	4 (16)	4 (12.9)	8 (14.4)
50-59	4 (16)	4 (12.9)	8 (14.4)
60-69	5 (20)	10 (32.25)	15 (27)
70-79	5 (20)	6 (19.35)	11 (19.8)
80-89	4 (16)	2 (6.45)	6 (10.8)
90-ve üzeri	0 (0)	1 (3.3)	1 (1.8)
	25 (100)	31 (100)	56 (100)

Başvuru anında hastalarda en sık görülen semptom nefes darlığı (%87.5) iken, en sık rastlanan bulgu ise taşikardi (%57.1) idi (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların semptom ve bulgularının dağılımı

Semptomlar	Sayı	Oran (%)	Bulgular	Sayı	Oran (%)
Nefes darlığı	49	87.5	Taşikardi	32	57.1
Göğüs ağrısı	31	55.4	Takipne	9	16.1
Öksürük	25	44.6	Ral	8	14.3
Senkop	11	19.6	Homans	8	14.3
Hemoptizi	5	8.9	Ronküs	4	7.1
Juguler venöz dolgunluk	4	7.1	Siyanoz	3	5.4

Hastalarımızda tespit edilen predispozan faktörler incelendiğine; 37 hastada (%66.1) immobilizasyon, 35 hastada (%62) ileri yaş (yaş >55) ve 16 hastada (%28) DVT tespit edildi (Tablo 14).

Tablo 14. Hastalarda tespit edilen predispozan faktörler

Predispozan Faktörler	Sayı	Oran (%)
İmmobilite	37	66.1
İleri yaş (>55)	35	62.5
DVT	16	28.6
Obesite	11	19.6
Malignite	9	16.1
PE Öyküsü	3	5.4
Seyahat Öyküsü	3	5.4
Travma	2	3.6
Oral kotraseptif kullanımı	2	3.6

Hastaların EKG bulguları incelendiğinde; en sık 32 hasta (%57.1) ile sinüzal taşikardi ve 20 hasta (%35.7) ile S₁Q₃T₃ paterni tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların EKG bulgularının dağılımı

EKG Bulguları	Sayı	Oran (%)
Taşikardi	32	57.1
S ₁ Q ₃ T ₃	20	35.7
Atriyal fibrilasyon	13	23.2
V1-V4 T(-)	10	17.9
Normal	10	17.9
Sağ dal bloğu	9	16.1

Hastaların EKO bulguları incelendiğinde; 41 hastada (%73.8) PAB>30mm Hg, 36 hastada (%64.8) sağ ventrikül çapı>30mm, 19 hastada (%33.9) interventriküler şift olduğu tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların EKO bulgularının dağılımı

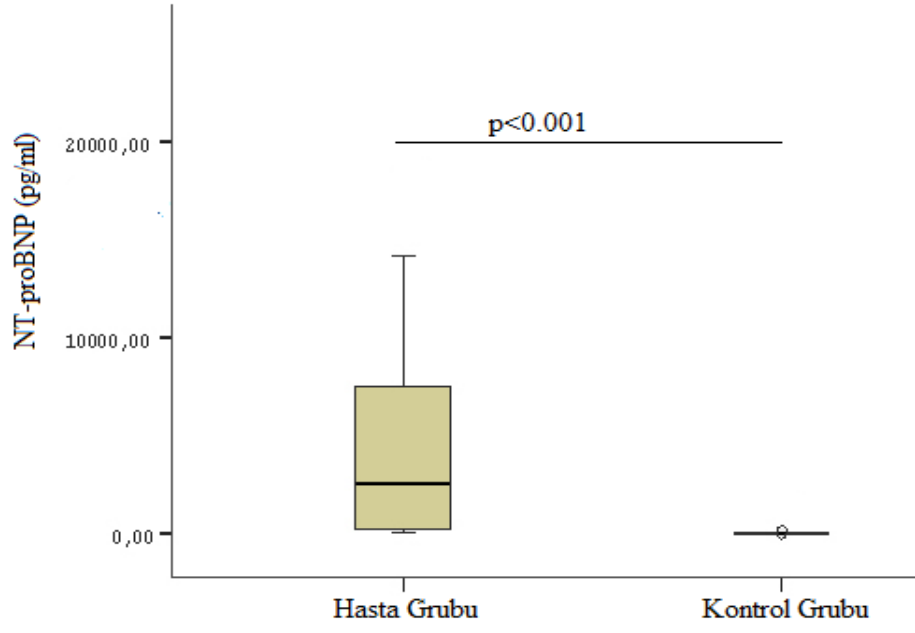
EKO Bulguları	Sayı	Oran (%)
Pulmoner arter basıncı > 30mmHg	41	73.8
Sağ ventrikül çapı>30mm	36	64.8
İnterventriküler şift	19	33.9
Triküspit yetmezliği	17	30.4
Sağ kalpte trombüs	10	17.9
Sağ ventrikül hipokinezi	9	16.1
Normal	6	10.7

Hastaların NT-proBNP sonuçları değerlendirildi. Hasta grubu ile kontrol grubunun NT-proBNP sonuçları arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 17 ve Şekil 5).

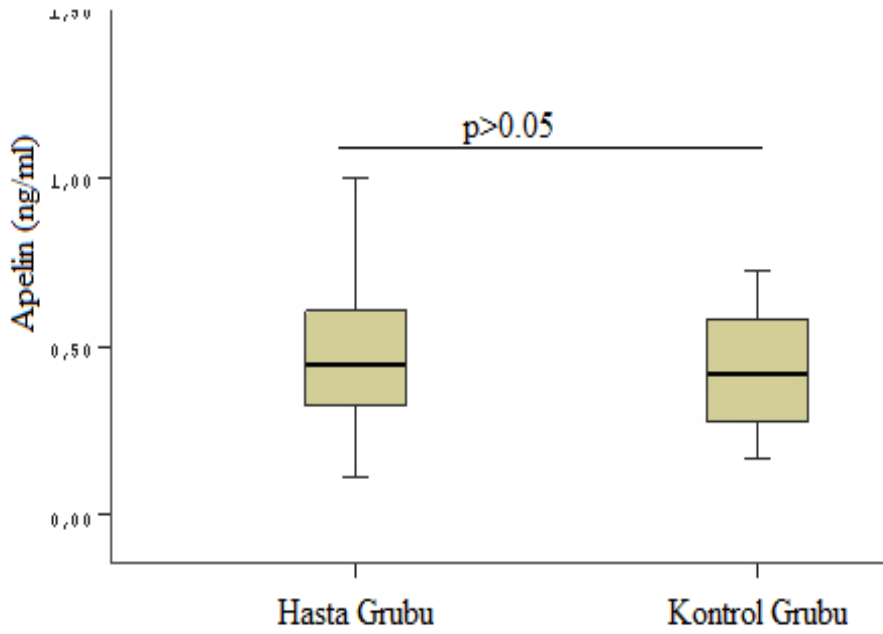
Hastaların Apelin sonuçları incelendiğinde; hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 17, Şekil 6).

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarının Apelin ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=56)		Kontrol Grubu (n=20)		P
	Ortalama±SD	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SD	Ortanca (min-maks)	
Apelin (ng/ml)	0.49±0.30	0.44 (0.11–2.08)	0.43±0.16	0.41 (0.17–0.72)	>0.05
NT-proBNP (pg/ml)	6079.0±8772.0	2541 (14.9–35000.0)	20.8±17.4	13.6 (5–66.6)	<0.001



Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarının NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarının Apelin düzeylerinin karşılaştırılması

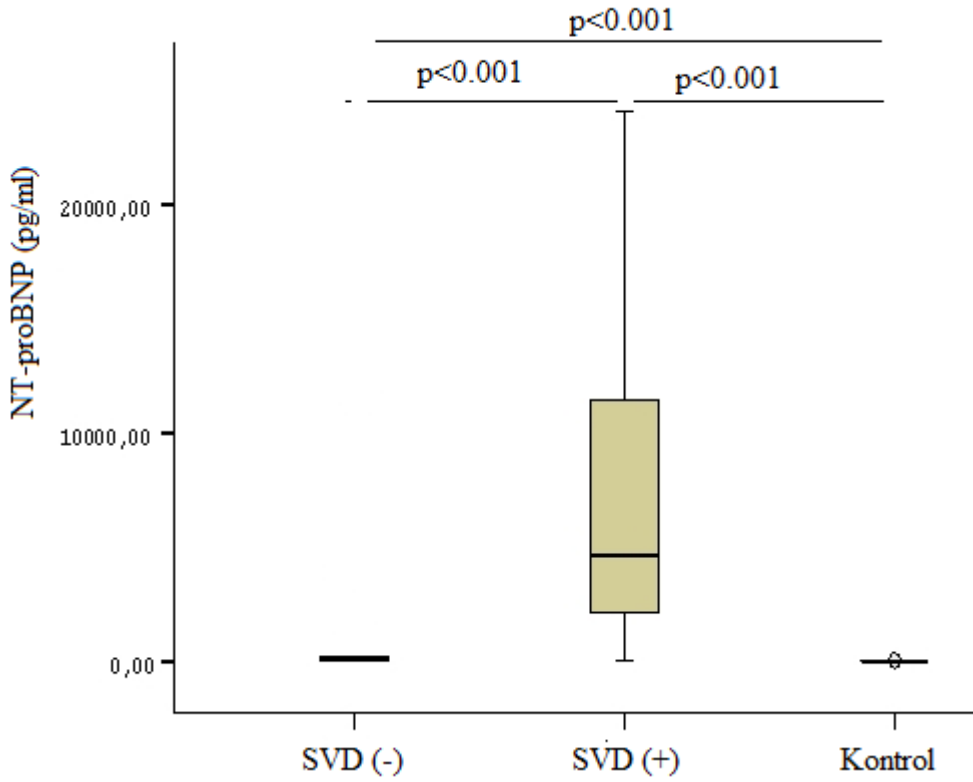
Apelin, NT-proBNP, sağ ventrikül çapı ve PAB arasındaki ilişki incelendiğinde; Apelin düzeyleri ile sağ ventrikül çapı arasında zayıf negatif bir ilişki tespit edildi ($r=-0.27$ $p<0.05$). Ancak Apelin düzeyleri ile PAB ve NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcut değildi ($p>0.05$).

NT-proBNP düzeyleri ile PAB arasında orta derecede pozitif bir ilişki tespit edildi. ($r=0.57$, $p<0.001$). NT-proBNP değerleri ile sağ ventrikül çapı arasında zayıf pozitif bir ilişki tespit edildi ($r=0.44$, $p<0.001$). Ayrıca PAB ile sağ ventrikül çapı arasında orta derecede pozitif bir ilişki tespit edildi ($r=0.61$, $p<0.001$).

NT-proBNP değerleri SVD varlığına göre incelendiğinde; SVD (+) olan 38 hastanın NT-proBNP düzeyi ortalaması 8439.6 ± 9654.7 pg/ml, SVD (-) 18 hastanın NT-proBNP düzeyi ortalaması 1095 ± 2713.7 pg/ml iken kontrol grubunun ortalama NT-proBNP düzeyleri 20.8 ± 17.4 pg/ml idi. Her üç grubun NT-proBNP düzeyleri açısından aralarında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 18, Şekil 7).

Tablo 18. NT-proBNP değerlerinin SVD varlığına göre karşılaştırılması

	SVD (+)	SVD (-)	Kontrol
Ortalama \pm SD	8439.6 ± 9654.7	1095 ± 2713.7	20.8 ± 17.4
Ortanca (min-maks)	4692.5 (56.6-35000)	105.5 (14.8-11426)	13.6 (5-66.6)
SVD(+)		$p<0.001$	$p<0.001$
SVD(-)			$p<0.001$

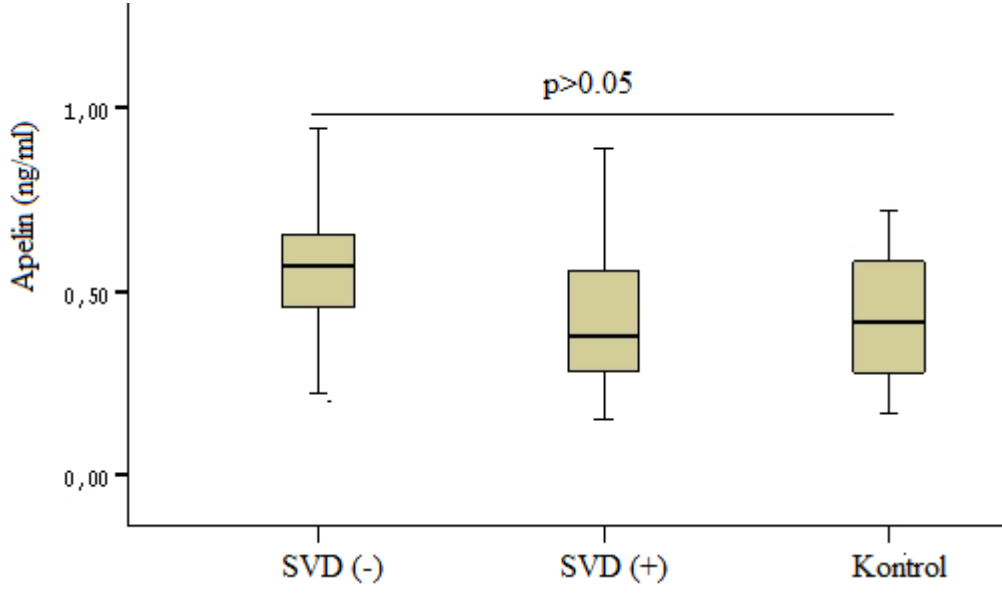


Şekil 7. NT-proBNP değerlerinin SVD varlığına göre karşılaştırılması

Apelin değerleri SVD varlığına göre incelendiğinde; SVD (+) olan hastaların ortalama Apelin düzeyleri 0.43 ± 0.20 ng/ml, SVD (-) olan hastaların ortalama Apelin düzeyleri 0.63 ± 0.42 ng/ml iken, kontrol grubunun ortalama Apelin düzeyleri 0.43 ± 0.16 ng/ml idi. Her üç grubun Apelin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 19, Şekil 9).

Tablo 19. Apelin değerlerinin SVD varlığına göre karşılaştırılması

	SVD (+)	SVD (-)	Kontrol
Ortalama \pm SD	0.43 ± 0.20	0.63 ± 0.42	0.43 ± 0.16
Ortanca (min-maks)	0.37 (0.15-1.2)	0.57 (0.11-2.1)	0.41 (0.17-0.72)
SVD (+)		$p > 0.05$	$p > 0.05$
SVD (-)			$p > 0.05$

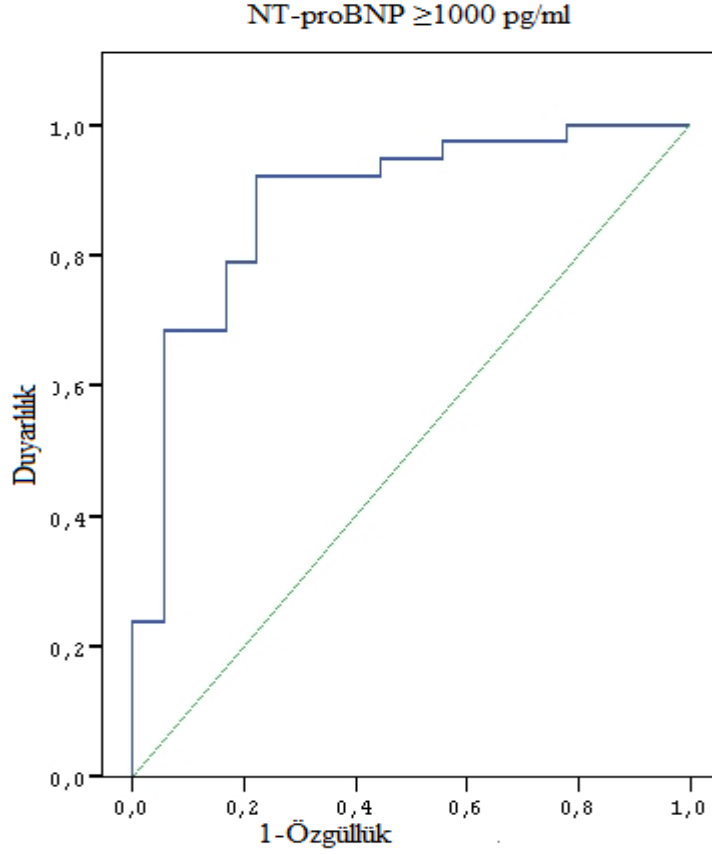


Şekil 8. Apelin değerlerinin SVD varlığına göre karşılaştırılması

Hastalarda SVD'nin tanısı için NT-proBNP'nin cut-off değerinin ≥ 1000 pg/ml olduğu belirlendi. Bu cut-off değerinin SVD tanısındaki duyarlılığı %92.1, özgüllüğü %77.8, pozitif prediktif değeri %89.7, negatif prediktif değeri ise %82.4 olarak tespit edildi. Hastalardan 3'ünde SVD (+) olduğu halde NT-proBNP düzeyleri 1000 pg/ml'nin altında idi. Ayrıca 4 hastada SVD (-) olduğu halde NT-proBNP düzeyi 1000 pg/ml'nin üzerinde idi. Tablo 20'de NT-proBNP ve SVD arasındaki ilişki ve Şekil 9'da ise ROC eğrisi gösterilmiştir.

Tablo 20. NT-proBNP ve SVD arasındaki ilişki

	SVD (+)	SVD (-)	Toplam
NT-proBNP \geq 1000	35	4	39
NT-proBNP<1000	3	14	17
Toplam	38	18	56



Şekil 9. NT-proBNP'nin SVD tanısındaki Receiver Operating Characteristics Curve (ROC) analizi grafiği

Hastaların klinik grupları incelendiğinde; 24 hasta (%43) masif PE, 14 hasta (%24.9) submasif PE ve 18 hasta (%32.1) ise düşük risk PE grubunda idi (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların cinsiyetlerine göre klinik grupların dağılımı

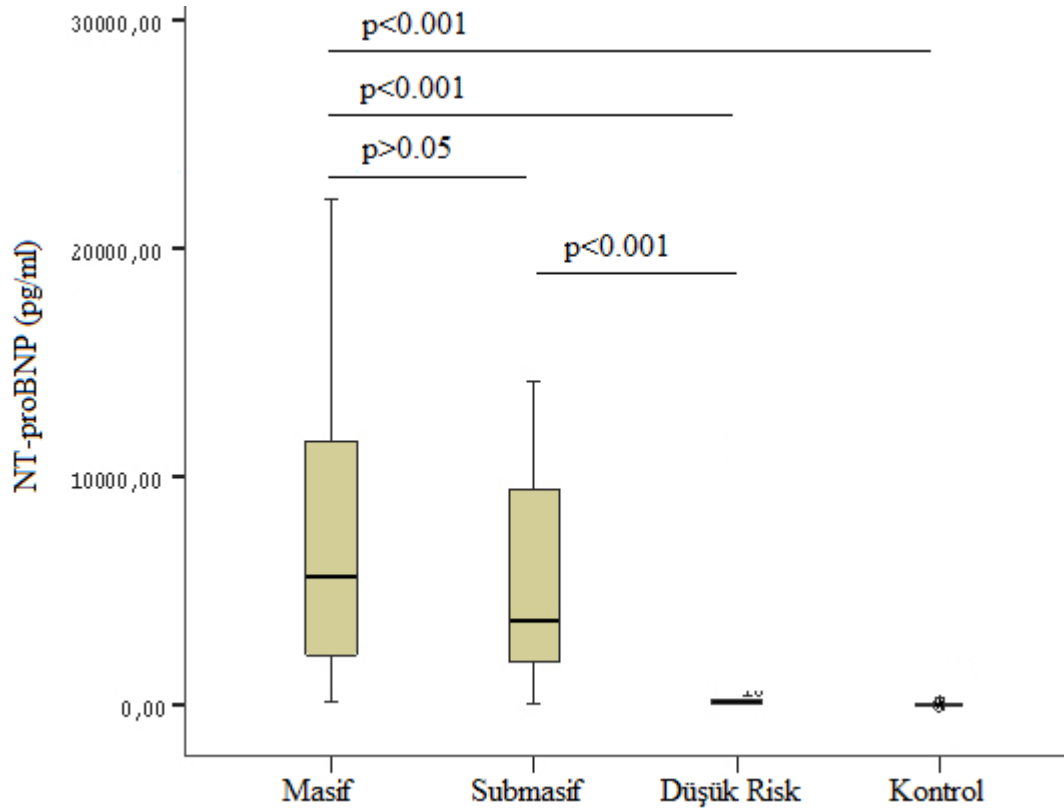
	Masif (%)	Submasif (%)	Düşük Risk (%)	Toplam (%)
Erkek	9 (36)	8 (32)	8 (32)	25 (100)
Kadın	15 (48.4)	6 (19.4)	10 (32.2)	31 (100)
Toplam	24 (43)	14 (24.9)	18 (32.1)	56 (100)

Hastaların klinik grupları ile kontrol grubunun NT-proBNP düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubunun NT-proBNP düzeyleri ile diğer grupların NT-proBNP düzeyleri arasında

anlamli fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Masif PE grubu ile submasif PE grubu arasında anlamli fark yok iken ($p=0.33$), masif PE grubu ile düşük risk PE grubu arasında anlamli fark mevcuttu ($p<0.001$). Ayrica submasif PE grubu ile düşük risk PE grubu arasında istatistikî olarak anlamli fark mevcuttu ($p<0.001$) (Tablo 22, Şekil 10).

Tablo 22. Klinik gruplar ve kontrol grubunun NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması

	Masif	Submasif	Düşük Risk	Kontrol
Ortalama±SD	9787.1±10939.2	6129.53±6669.8	1095.61±2713.3	20.8±17.4
Ortanca (min-maks)	5597.0 (176.7–35000.0)	3693.0 (56.6–24063.0)	105.5 (14.9–11426.0)	13.6 (5.00–66.6)
Masif		$p>0.05$	$p<0.001$	$p<0.001$
Submasif			$P<0.001$	$p<0.001$
Düşük Risk				$p<0.001$

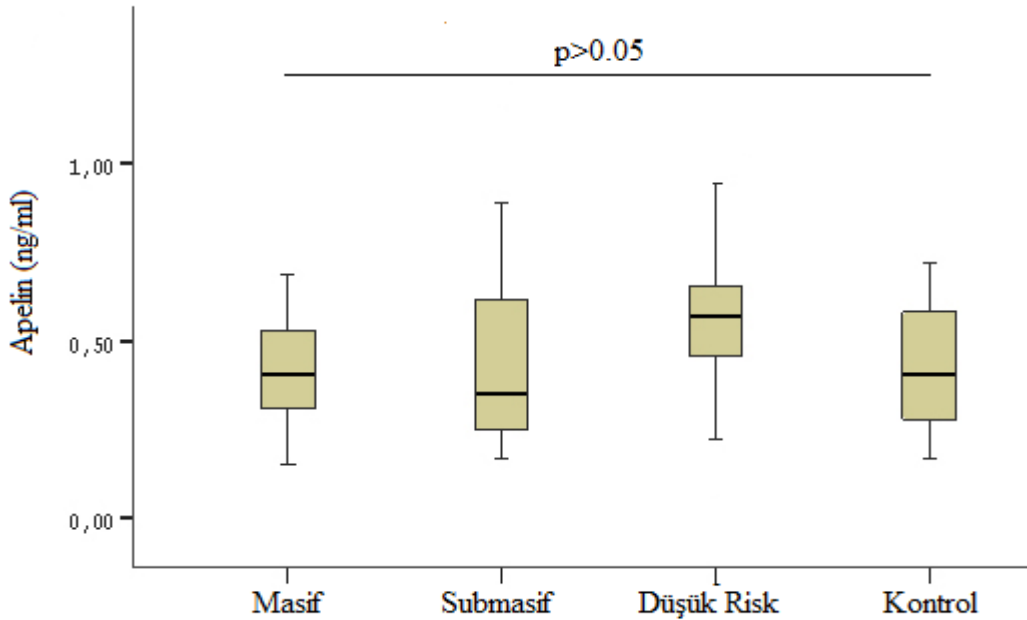


Şekil 10. Klinik gruplar ve kontrol grubunun NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması

Hastaların klinik grupları ve Apelin düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubu ile klinik gruplar arasında ve klinik grupların kendi aralarında Apelin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 23, Şekil 11).

Tablo 23. Klinik gruplar ve kontrol grubunun Apelin düzeylerinin karşılaştırılması

	Masif	Submasif	Düşük Risk	Kontrol
Ortalama±SD	0.42±0.15	0.45±0.29	0.63±0.43	0.43±0.16
Ortanca (min-maks)	0.40 (0.15–0.70)	0.35 (0.17–1.20)	0.57 (0.11–2.08)	0.41 (0.17–0.72)
Masif		$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
Submasif			$P>0.05$	$p>0.05$
Düşük Risk				$p>0.05$



Şekil 11. Hastaların klinik grupları ile kontrol grubunun Apelin düzeylerinin karşılaştırılması

Hastaların klinik grupları, yaşları, NT-proBNP ve Apelin düzeyleri, sağ ventrikül çapları ve PAB'ları Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Hastaların klinik grupları, yaş, cinsiyet, NTpro-BNP, Apelin, sağ ventrikül çapı ve PAB değerlerine göre dağılımı

	Klinik Gruplar	Yaş	Cinsiyet	NT-proBNP (pg/ml)	Apelin (ng/ml)	Sağ ventrikül çapları (mm)	PAB (mmHg)
SVD(+) Olan Hastalar (n=38)	Masif PE Grubu (n=24)	72	K	3551	0.46	30	50
		79	K	22096	0.22	32	45
		74	K	34425	0.50	31	55
		51	E	8299	0.59	35	70
		62	K	9678	0.46	35	100
		41	E	1519	0.34	38	85
		76	K	35000	0.56	50	65
		80	K	11422	0.22	34	60
		56	K	1402	0.66	37	70
		69	K	11670	0.34	32	75
		54	K	5055	0.18	37	40
		87	E	3604	0.43	35	90
		44	K	2228	0.37	30	70
		57	E	176	0.36	30	50
		77	K	2153	0.40	30	40
		65	E	3475	0.56	48	50
		78	K	33793	0.56	37	60
		76	E	6291	0.50	33	90
		27	K	5052	0.69	31	50
		75	E	1919	0.89	45	75
		37	K	1245	0.27	37	50
		47	K	1057	0.36	40	85
		60	E	6758	0.28	33	45
		45	E	18800	0.41	36	60
Submasif PE Grubu (n=14)	81	E	4333	0.36	36	30	
	71	E	14137	0.39	35	55	
	88	E	24063	0.35	32	40	
	68	E	9451	0.25	39	60	
	78	E	1919	0.89	34	29	
	52	K	56.56	1.20	30	45	
	42	K	1659	0.23	38	60	
	81	K	3069	0.20	27	40	
	80	E	11581	0.32	37	55	
	68	E	4115	0.43	35	60	
	27	K	2149	0.61	40	55	
	59	E	85	0.63	29	55	
	66	K	3271	0.32	36	45	
	78	E	5924	0.17	35	60	
SVD(-) Olan Hastalar (n=18)	Düşük Risk PE grubu (n=18)	62	K	46	0.95	25	20
		60	E	220	0.33	28	25
		41	E	84	0.52	23	25
		62	K	1748	0.65	27	25
		47	E	14	0.26	29	25
		65	K	90	0.22	26	22
		68	K	210	1.00	29	24
		94	K	2518	2.08	25	20
		61	E	2565	0.49	27	25
		24	E	16	0.46	22	25
		31	E	83	0.76	27	28
		60	K	221	0.65	27	30
		35	E	189	0.55	28	25
		39	K	29	0.59	23	40
		68	K	11426	0.66	29	80
		43	K	59	0.63	28	37
		51	K	120	0.11	29	20
		55	E	77	0.46	29	28

6. TARTIŞMA

Pulmoner embolinin görülme sıklığı hasta yaşı ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 60.61 ± 17.04 idi ve ileri yaş grubundaki hastalarda PE sayısı fazla idi. Stein ve ark. (113) yaptıkları çalışmada yaş ilerledikçe PE sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Guintini ve ark. (114) ise 12–44 yaş arasında PE görülme sıklığının yüz binde 12 iken, 65 yaş üzerinde bu oranın yüz binde 265 olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde PE'nin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1,15,115). Bizim çalışmamızda ise PE kadınlarda daha fazla görülmüştü. Biz bu farklılığın ülkemizdeki kadınların erkeklere oranla daha sedanter bir yaşam tarzına sahip olmaları ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Pulmoner embolide farklı semptom ve bulgular tespit edilebilir. Bu semptom ve bulguların tanınması, klinik olarak PE'den şüphelenme ve tanıyı doğrulamak için ileri tetkik isteme kararının alınmasına yardımcıdır. Çalışmamızda tespit edilen en sık semptomlar nefes darlığı (%87.5) ve göğüs ağrısı (%55.4) iken, en sık bulgu ise taşikardi (%36) idi. Çalışmamızda tespit edilen semptom ve bulguların dağılımı literatür ile uyumlu idi (1,21,27,57).

Pulmoner emboli gelişiminde farklı predispozan faktörler rol oynamaktadır. Virchow tarafından tanımlanan staz, hiperkoagülabilité ve damar duvarı hasarı en önemli faktörler olarak açıklanmıştır (16,26). Bu faktörlerden stazın oluşmasına neden olan immobilizasyon bizim çalışmamızda en sık görülen predispozan faktör (%37) idi. Ayrıca PE için ileri yaş önemli predispozan faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (44). Bizim çalışmamızda da ileri yaş (%35) ikinci sıklıkta belirlenen predispozan faktör idi.

Pulmoner emboli tanısında EKG yararlı olmasına rağmen, nonspesifik bulguları nedeniyle daha çok akut MI ve perikardit gibi nedenlerin dışlanmasında kullanılmaktadır. PE'de görülen en sık EKG bulgusu sinüs taşikardisidir. Bunu atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, sağ dal bloğu, V_1 - V_4 'te T (-)'liği ve $S_1Q_3T_3$ izlemektedir (1). Bizim çalışmamızda da en sık görülen EKG bulgusu sinüs taşikardisi (%57.1) idi. Daha az sıklıkla $S_1Q_3T_3$ (%35.7) ve atriyal fibrilasyon (%23.2) tespit edildi. Wood ve ark. (116) PE'nin EKG bulgularının %17 oranında normal olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da EKG %17 oranında normal olarak tesbit edildi.

Pulmoner embolide klinik durumun değerlendirilmesi ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde sağ ventrikül fonksiyonları önemli yer tutmaktadır. Akut PE'de pulmoner

vasküler akımın azalması ve trombüsten kaynaklanan nörohümorale etkiler sonucunda oluşan bronkokonstriksiyon ile hipoksi gelişir. Meydana gelen hipoksi pulmoner vazokonstriksiyon oluşturarak PAB'ında ani artışa neden olur. Bu durum ise sağ ventrikül afterload'unda artış, sağ ventrikülde dilatasyonu ve SVD ile sonuçlanır (44). PE'ye bağlı ölümlerin önemli bir nedeni olan SVD'nin belirlenmesinde ve ayırıcı tanıda yatak başı ekokardiyografi sık kullanılan bir tanı yöntemidir (117). Bununla birlikte PE'de SVD'nin belirlenmesinde EKO'nun dışında spiral toraks BT (118), MRG ve kardiyak kateterizasyon (119) yöntemleri de kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda SVD tanısı için, hekimler tarafından güvenilen ve en sık kullanılan transtorasik EKO kullanılmıştır.

Rutin olarak PE tanısında EKO tavsiye edilmese de, klinik riskin belirlenmesinde ve prognozun tayininde EKO'nun yararlı olduğu bilinmektedir (120). EKO ile sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve SVD tanısında farklı kriterler kullanılmaktadır. EKO ile SVD'yi belirlemede; sadece sağ ventrikül hipokinezisinin yanı sıra, sağ ventrikül genişlemesini ya da interventriküler septum diskinezisini de (interventriküler çift) değerlendiren araştırmacılar mevcuttur (70). Biz çalışmamızda EKO'da SVD tanısı için; sağ ventrikül hipokinezisini, sağ ventrikül çapını ve interventriküler septum hareketini kapsayan Golpe ve ark.'nın (111) belirttiği kriterleri kullandık. Çalışmamızda hastaların %67.8'inde SVD tespit edildi. Riberio ve ark. (121) yaptığı çalışmada 126 hastanın %55'inde SVD tespit etmişlerdir. Grifoni ve ark. (59) ise 209 hasta ile yaptıkları çalışmada normal sistemik arteriyel basınçla birlikte EKO'da %31 oranında SVD izlemişlerdir. Pulmoner embolide SVD varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir. SVD'nin ardından ortaya çıkan hemodinamik bozukluk hastalarda agresif tedavi ihtiyacına işaret etmektedir (122). Hemodinamisi stabil olmayan ve SVD tespit edilen hastalarda erken trombolitik tedavi uygulanmasının ölüm riskini azalttığı, PE tekrarını ve geç dönemde pulmoner hipertansiyon gelişimini önlediği değişik çalışmalarda rapor edilmiştir (123,124).

Plazma BNP ve NT-proBNP düzeylerinin ventrikül duvar gerilimi sonucunda kanda arttığı bilinmektedir. Bu belirteçler ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olarak sol ventrikül yetmezliği tanısında kullanılmaktadır (96). Ayrıca BNP'nin akut PE başta olmak üzere sağ ventrikülde volüm ve basınç artışına yol açan durumlarda da arttığı belirlenmiştir (4,5). Akut PE'de plazma BNP düzeylerini inceleyen ilk çalışma 1997 yılında Kurose ve ark. (125) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada masif PE tanısı alan bir hastada trombolitik tedavi öncesi ve sonrası BNP düzeyleri ölçülmüş ve eş zamanlı olarak ekokardiyografi ile sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi plazma BNP düzeyi artmış olan bu hastada,

tedavi sonrası BNP düzeyleri anlamlı olarak azalmış ve aynı zamanda sağ ventrikül fonksiyonları da düzelmiştir. Akut PE’de BNP düzeylerindeki artış etkilenen damar yatağının büyüklüğü ile ilişkili olarak özellikle sağ ventrikülde artmış miyokardiyal duvar geriliminin sonucudur. Kardiyomiyosit gerilimine bağlı olarak serbest kalan BNP, ventrikül disfonksiyonu ile ortaya çıkan nörohormonal aktivasyonun duyarlı bir göstergesidir. ProBNP’nin biyolojik aktif parçası C terminal peptid yani BNP’nin yanı sıra, inaktif olan N-terminal parçası olan NT- proBNP de plazmada ölçülebilmektedir. Bununla birlikte NT-proBNP düzeyleri plazmada daha belirgin artış göstermektedir (7). Bu nedenle son yıllarda çalışmalar NT-proBNP üzerinde yoğunlaşmıştır. Bizim çalışmamızda da NT-proBNP ve PE’nin klinik şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir.

Pulmoner embolide sık tespit edilen ve SVD tanısında kullanılan iki bulgu sağ ventrikül genişlemesi (>30 mm) ve PAB artışıdır. Kruger ve ark. (126) akut PE’li hastalarda sağ ventrikül diyastol sonu basıncı ve BNP düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Nagaya ve ark. (127) primer pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda tedavi öncesi yüksek bulunan BNP ve PAB’nın, tedavi sonrası düştüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı fark mevcuttu. NT-proBNP düzeyleri ile PAB arasında orta derecede pozitif bir ilişki tespit edildi. NT-proBNP değerleri ile sağ ventrikül çapları arasında zayıf pozitif bir ilişki varken, PAB ile sağ ventrikül çapları arasında orta derecede pozitif ilişki tespit edildi. Çalışmamızın sonuçlarına göre akut PE’de serum NT-proBNP düzeyleri artmaktadır. Akut PE’de serum NT-proBNP düzeyleri sağ ventrikül fonksiyonları ve PAB ile ilişkilidir.

Pruszczyk ve ark. (128) PE’li hastalarda yaptıkları çalışmada, sağ ventrikül yüklenmesi tespit edilen hastalarda NT-proBNP düzeyinin, sağ ventrikül yüklenmesi olmayan hastalardan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada sağ ventrikül yüklenmesinin tanısı için NT-proBNP’nin cut-off değerinin ≥ 200 pg/ml olduğu belirlenmiş, bu değer ≥ 200 pg/ml duyarlılık %55 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, çalışmamızda SVD (+) olan hastaların NT-proBNP düzeyleri, SVD (-) olan hastaların NT-proBNP düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamızda SVD’nin tanısı için NT-proBNP nin cut-off değerinin ≥ 1000 pg/ml olduğu belirlendi. Bu cut-off değerinin SVD tanısındaki duyarlılığı %92.1, özgüllüğü %77.8, pozitif prediktif değeri %89.7, negatif prediktif değeri ise %82.4 idi. Bizim sonuçlarımıza göre SVD tanısında NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml sınırı daha anlamlıdır.

Acil servise başvuru anında NT-proBNP düzeyi ≥ 1000 pg/ml olan akut PE'li hastalarda SVD olasılığının değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastalar klinik şiddete göre masif, submasif ve düşük risk grubu olarak sınıflandırıldı. Bu grupların NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında; masif PE grubu ile düşük risk PE grubu arasında ve submasif PE grubu ile düşük risk PE grubu arasında anlamlı fark mevcuttu. Ancak masif PE grubu ile submasif PE grubu arasında ise anlamlı fark yoktu. Daha şiddetli kliniğe sahip olan masif PE ve submasif PE gruplarının NT-proBNP düzeylerinin düşük risk PE grubundan daha yüksek olması klinik açıdan önemlidir. Buna göre NT-proBNP düzeyleri düşük olan PE'li hastalarda klinik riskin düşük olduğu düşünülebilirken yüksek NT-proBNP düzeyine sahip PE'li hastalarda ise klinik durumun daha şiddetli olabileceği akla gelmelidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre akut PE'de NT-proBNP düzeylerinin belirlenmesi klinik şiddetin değerlendirilmesinde yardımcı bir parametre olabilir.

Son yıllarda kardiyak belirteçler PE'nin risk analizinin yanı sıra, klinik takip planının oluşturulmasında da kullanılmaktadır. Vuilleumier ve ark. (129) yaptıkları çalışmada NT-proBNP ile Genava skorunu ilişkilendirmiş ve risk analizi yapmışlardır. Bu çalışmada düşük risk grubundaki hastalarda NT-proBNP'nin düşük düzeyde (NT-proBNP<300 pg/ml) bulunmasının hastalığı dışlamada kullanılabileceğini bildirilmiştir. Kucher ve ark. (131) kardiyak troponinler ve NT-proBNP'yi semptomatik PE'li hastaların risk yönetiminde tamamlayıcı kan testleri olarak tanımlamışlardır. Binder ve ark. (115) yaptıkları çalışmada, PE'ye bağlı hastane içi ölüm ve major komplikasyonların tayininde NT-proBNP'nin etkinliğini incelemişlerdir. Bu çalışmada ölüm ve komplikasyon gelişiminin belirlenmesinde NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml değerinin yüksek negatif öngörü değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca NT-proBNP <1000 pg/ml düzeyinin düşük riskli hastaların belirlenmesinde güvenilir olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları PE için basit bir risk algoritması olarak yüksek NT-proBNP veya troponin düzeylerinin tespiti halinde ekokardiyografi yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Andreassen ve ark. (132) yaptıkları bir çalışmada idiopatik pulmoner hipertansiyon, kronik prekapiller hipertansiyon ve PE mevcut hastalarda, NT-proBNP düzeyinin hastalığın klinik şiddetinin belirlenmesinde ve uzun dönem mortalite tayininde anlamlı olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da SVD tanısı için aynı cut-off değeri (NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml) belirlenmesine rağmen, çalışmamızda ölüm ve hastane içi komplikasyonlar değerlendirilmemiştir. Kan NT-ProBNP düzeyinin belirlenmesi PE'de tedavi planının oluşturulmasında da yararlı olabilir. Agterof ve

ark (133) yaptıkları çalışmada akut PE'li hemodinamik açıdan stabil ve düşük NT-proBNP (<500 pg/ml) düzeyine sahip hastalarda, %45 oranında hastane dışı tedavi planı oluşturulabildiğini bildirmişlerdir.

Yeni tanımlanan bir peptid olan Apelin, APJ reseptörüne bağlanmaktadır. Apelin'in güçlü inotropik etkisinin yansira ve vazodilatör etkisi de vardır. Ayrıca Apelin vücutta sıvı dengesinde de rol oynamaktadır (11). Bu etkiler Apelin'in kalp üzerinde önemli endokrin düzenleyici fonksiyona sahip olduğunu düşündürse de, Apelin'in klinik kullanımı ve yararı henüz net değildir. Apelin mRNA sentezinin en yüksek olduğu yer akciğerdir. Bu nedenle dolaşımdaki Apelin'in en önemli kaynağının akciğerler olduğu düşünülmektedir (10). Ayrıca Apelin'in, Apelin-APJ sinyal yoluna bağlı olarak, insanda kalp yetmezliği, parankimal akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisine katkı sağladığı düşünülmektedir (9,102,131). Bununla birlikte Apelin-APJ sisteminin kardiyovasküler fizyoloji ve patoloji üzerindeki rolü tam olarak açıklanamamıştır (134).

Kardiyak hastalıklardaki Apelin düzeyini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Chen ve ark. (12) çeşitli düzeylerdeki sol kalp yetmezliği olan hastalarda; kalp yetmezliğinin erken evrelerinde plazma apelin seviyesinin arttığını ancak kalp yetmezliğinin ilerlemesiyle plazma apelin seviyesinin düştüğünü tespit etmişlerdir. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise kalp yetmezliğinde BNP düzeyi artarken, Apelin düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (11). Yapılan bir başka çalışmada sol ventrikül fonksiyonları normal olan, kronik akciğer parankim hastalığı ve idiyopatik pulmoner hipertansiyonu mevcut hastalar ile kalp yetmezliği olan hastalarda Apelin ve NT-proBNP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada Apelin düzeyleri; kronik parankimal akciğer hastalığı, kalp yetmezliği ve idiyopatik pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda anlamlı olarak azalmıştır Ancak NT-proBNP düzeyleri kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonda artarken, kronik akciğer parankim hastalığında ise değişmemiştir. Bu çalışmada, Apelin düzeylerinin hem kalp yetmezliğinde hem de kronik akciğer hastalıklarında azalması, Apelin'in pulmoner damarlardan salınımı ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Buna ek olarak akciğer hastalıklarında Apelin düzeylerinin azalmasının hücresel düzeyde değişmiş Apelin sekresyonu ile de ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (10). Ancak literatürde akciğer hastalıklarında apelin salınımı ile ilgili bilgiler halen yetersizdir.

Literatürde PE'li hastalarda Apelin düzeylerini inceleyen çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda plazma Apelin düzeyi ile PE arasındaki olası ilişki de incelenmiştir. Ancak çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunun Apelin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca SVD varlığı ile Apelin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde SVD (+) ve SVD (-) gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Klinik gruplar ile kontrol grubunun Apelin düzeyleri arasında da anlamlı fark yoktu. Çalışmamızın sonuçları akut PE'de Apelin düzeylerinin değişmediğini ortaya koymaktadır.

Akut PE'de Apelin salınımını inceleyen tek çalışma yakın zamanda Feng ve ark. (134) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada köpeklerde oluşturulan PE modelinde; emboliden sonraki ilk 24 saatte akciğer dokusunda Apelin salınımı incelenmiştir. Bu çalışmada pulmoner arter duvarındaki endojen apelin düzeyi çalışma süresince değişmemiştir. Ancak bronşiyal epitel hücrelerindeki Apelin salınımı PE'nin erken fazında artarken, 24. saatte azalmıştır. Bu sonuçlara göre Apelin APJ sisteminin akut PE'nin erken fazında pulmoner arter üzerine belirgin etkisi görülmesi de, Apelin'in fizyolojik ve patolojik olarak bronş gerilimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışma akciğer dokusundan Apelin salınımının akut PE'de dönemsel olarak değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda akut PE'li hastalar (ilk 2 gün) çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalarımız çoğunlukla başka hastanelerden sevk edildiği için PE'nin erken dönemlerinde hastanemize ulaşmamış olabilirler. Bu nedenle çalışmamızda elde edilen normal plazma Apelin düzeyleri, hastalarımızın başvuru zamanı ile ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmamızda hastalardan başvuru anında alınan tek kan örneğinde Apelin düzeyi ölçülmüştür. Daha ayrıntılı yorum yapabilmek için seri Apelin ölçümlerinin yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak serum NT-proBNP düzeyleri akut PE'de artmaktadır. NT-proBNP akut PE'nin klinik şiddetinin değerlendirilmesinde ve SVD'nun belirlenmesinde yol gösterici öneme sahiptir. Yeni bir belirteç olan Apelin'in akut PE'ki olası rolünü ortaya koymak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- a) Akut PE’de NT-proBNP düzeyleri artmaktadır.
- b) Akut PE’de Apelin düzeyleri değişmemektedir.
- c) Sağ ventrikül diastol sonu çapları ve PAB ile NT-proBNP arasında pozitif korelasyon vardır.
- d) SVD (+) ve SVD (-) grupların NT-proBNP değerleri arasında anlamlı fark vardı.
- e) SVD tanısı için NT-proBNP’nin cut-off değeri ≥ 1000 pg/ml idi ve bu değerin duyarlılığı %92.1 ve özgüllüğü %77.8 idi.
- f) Masif PE ve submasif PE gruplarının NT-proBNP düzeyleri düşük risk grubundan daha yüksek idi.

7. KAYNAKLAR

1. Arseven O, Sevinç C, Alataş F. ve ark. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Toraks Dergisi* 2009; 10: 7-47.
2. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007; 13: 517-23.
3. Cavallazi R, Nair A, Vasu T, et al. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: systematic review. *Intensive Care Medicine* 2008; 34: 2147-56.
4. Bal L, Thierry S, Brocas E, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-proBNP for heart failure diagnosis in shock or acute respiratory distress. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 340-7.
5. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313-21.
6. Lainchbury JG, Burnett JC Jr, Meyer DM, et al. Effects of natriuretic peptides on load and myocardial function in normal and heart failure dogs. *Am J Physiol Heart Circul Physiol* 2000; 278: 33-40.
7. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649-53.
8. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-476.
9. Japp AG, Newby DE. The apelin-APJ system in heart failure: pathophysiologic relevance and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 1882-92.
10. Goetze JP, Rehfeld JF, Carlsen J, et al. Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease. *Regul Pept* 2006; 133: 134-8.
11. Chandrasekaran B, Kalra PR, Donovan J, et al. Myocardial apelin production is reduced in humans with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail* 2010; 16: 556-61.
12. Chen MM, Ashley EA, Deng DX, et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 1432-9.
13. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2004; 58: 470-484.

14. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
15. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
16. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *New Eng J Med* 1998; 339: 93-104.
17. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.
18. Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1208-14.
19. Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91: 187-95.
20. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005; 128: 1593-600.
21. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
22. Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, et al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23796 consecutive autopsies. *Eur Heart J* 2005; 26: 1108-14.
23. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138: 941-51.
24. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-9.
25. Nijkeuter M, Honevs M, Davidson B, et al. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism; a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192-7.
26. Arseven O. Akut pulmoner embolism. Gögüs hastalıkları acilleri. Ekin N, Türktas H, eds. Ankara: BilimselTıp Yayınevi, 2000; 247-265.

27. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. *Lancet* 2004; 363: 1295-305.
28. Makris M, Rosendaal FR, Preston FE. Familial thrombophilia: Genetic risk factors and management. *J Int Med* 1997; 242: 9.
29. Rendrick F, Franco, Pieter H, Reitsma. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001; 109: 369-384.
30. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronco* 2004; 40: 580-94.
31. Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1326.
32. Lane DA, Bayston T, Olds RJ, et al. Antithrombin mutation database: 2nd update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 197–211.
33. Conard J, Horellou MH, Dreden P van, et al. Homozygous protein C deficiency with late onset and recurrent coumarin-induced skin necrosis. *Lancet* 1992; 338: 575–576.
34. Koster T, Rosendaal FR, Ronde H de, et al Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503–6.
35. Franco RF, Elion J, Santos SEB, et al. Heterogeneous ethnic distribution of factor V Leiden mutation. *Genet Molec Biol* 1999; 22: 143–145.
36. Poort SW, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
37. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, et al. G20210 A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 215–218.
38. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1080–1083.
39. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1–11.
40. Doggen CJ, Smith NL, Lemaitre RN, et al. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1970-5.

41. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-5.
42. Chee YL, Watson HG. Air travel and thrombosis. *British J Haematol* 2005; 130: 671-80.
43. Tapson VF. The Role of Smoking in Coagulation and Thromboembolism in Chronic Obstructive. Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 71–77.
44. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, 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. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
45. WHO. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
46. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international casecontrol study. *Br Med J* 1996; 312: 83-8.
47. Valdenbroucke J, Rosing J, Bleomankamp K, et al. Oral contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. *N Eng J Med* 2001; 344: 1527-33.
48. Topson VF. Pulmonary Embolism. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, (eds), *Hurts's The Heart* (10th ed). New York, McGraw-Hill Co 2001; 2: 1625-1643.
49. Hansson P, Sorbo J, Erikson H. Recurrent Venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769-774.
50. Jeffrey LC, Kelley AM, Duff A. The Clinical Course of Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
51. Zielinsky J, MacNee J, Wedzicha J. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 43–47.
52. Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, et al. Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations. *RevMal Respir* 2002; 19: 415–423.
53. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective case-control study. *J Clin Epidemiol* 2000; 54: 810-6.

54. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population- based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 430-4.
55. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-64.
56. Kessler CM. Propensity for hemorrhage and thrombosis in chronic myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 2004; 41: 10-14.
57. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds) , *Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide* (5th ed). New York, McGraw-Hill Co 2000; 396-401.
58. Cannon CP, Goldhaber SZ. Cardiovascular risk stratification of pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1149-1151.
59. Grifoni S. Short-Term Clinical Outcome of Patients With Acute Pulmonary Embolism, Normal Blood Pressure, and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction *Circulation* 2000; 101: 2817.
60. Ramzi DW, Leeper KV. DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2829-36.
61. Arseven O. Venöz Tromboembolizm. *Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı* 2007; 156-174.
62. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl Med* 2003; 349: 1247-56.
63. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-71.
64. Ulukavak CT, Kokturk N, Demir N, ve ark. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda üç farklı klinik olasılık yönteminin karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53: 252- 258.
65. Kleine J, Johns K, Colucciella S, et al. New diagnostic tests for pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2000; 30: 168-77.

66. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, et al. American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1043-66.
67. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, et al. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109: 78-81.
68. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 139-43.
69. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 2001; 120: 474-81.
70. Ten Cate JW. Thrombolytic treatment of pulmonary embolism. *Lancet* 1993; 341: 1315-6
71. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109: 357-61.
72. 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; 263: 2753-9.
73. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116: 291-9.
74. Lorut C, Ghossains M, Horellou MH, et al. A noninvasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1413-8.
75. Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, et al. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* 2002; 121: 1262-68.
76. Oğuzulgen İK, Ekim N, Cemri M, ve ark. Pulmoner tromboemboli tedavisinde standart heparin ile düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2001; 2: 31-34.
77. Weitz J, Hirsh J. New anticoagulant drugs. *Chest* 2001; 119: 95-107.
78. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577-82.
79. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary thromboembolism thrombolysis. *Chest* 1995; 107: 45-51.

80. Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8 th Edition). Chest 2008; 133: 454-545.
81. Meneveau N, Schiele F, Metz D, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1057-63.
82. Nolan JP, Deakin CD, Soar J et al. European Resuscitation Council European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation 2005; 67: 39-86.
83. Spöhr F, Böttiger BW. Safety of thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation. Drug Saf 2003; 26: 367-79.
84. Kucher N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism. Chest 2007; 132: 657-63.
85. Dauphine C, Omari B. Pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. Ann Thorac Surg 2005; 79: 1240-4.
86. Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year followup of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther 2006; 18: 187-8.
87. Decousus H, Leizorov A, Parent F, et al. A clinical trial of vena cava filters with prevention of pulmonary embolism in with proximal deep vein thrombosis. N Eng J Med 1998; 338: 409-15.
88. Joels CS, Sing RF, Heniford BT. Complications of inferior vena cava filters. Am Surg 2003; 69: 654-9.
89. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. Circ Res 1956; 4: 85-90.
90. Kisch B. Electron microscopy of the capillary wall. Exp Med Surg 1956; 14: 113-21.
91. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature 1988; 332: 78-81.

92. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130: 229- 39.
93. Chen HH, Burnett JC Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 22-8.
94. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 707-69.
95. Mair J, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assesment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 230: 132-42.
96. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24: 341- 56.
97. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, et al. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992; 267: 13928-32.
98. Peacock WF. The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 243–51.
99. Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohumoral activation and the chronic heart failure syndrome in adults with konjenital heart disease. *Circulation* 2002; 106: 92-9.
100. Yardan T, Altintop L, Baydin A, et al. B-type natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1177-82.
101. Altintop L, Yardan T, Cander B, et al. An increase of BNP levels in massive pulmonary embolism and the reduction in response to the acute treatment. *Resuscitation* 2005; 6: 225-9.
102. Quazi R, Palaniswamy C, Frishman WH. The emerging role of apelin in cardiovascular disease and health. *Cardiol Rev* 2009; 17: 283-6.
103. Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 725-32.
104. Maguire JJ, Davenport AP. Regulation of vascular reactivity by established and emerging GPCRs. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 448-54.
105. Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, et al. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 798–806.

106. Frishman WH, Lee BY, Galandauer I, et al. Potassium-channel openers and sodium/hydrogen-channel effectors. In: Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica DA, eds. *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*. 2nd ed. New York, NY: McGraw Hill; 2003:481–500.
107. Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, et al. Apelin has in vivo inotropic effects on normal, and failing hearts. *Circulation* 2004; 110: 187-193.
108. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, et al. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 355-60.
109. Francia P, Salvati A, Balla C, et al. Cardiac resynchronization therapy increases plasma levels of the endogenous inotrope apelin. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 306-9.
110. Weir RA, Chong KS, Dalzell JR, et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 551-8.
111. Golpe R, Pérez-de-Llano LA, Castro-Añón O, et al. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable pulmonary embolism. *Respir Med* Doi:10.1016/j.rmed.2010.03.031.
112. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191-4.
113. Stein PD, Hsiu Ling H, Afzal A. Incidence of Acute Pulmonary Embolism in a General Hospital. *Chest* 1999; 116: 909 -913.
114. Guintini C, Melillo E, Marini RC, et al. Pulmonary thromboembolism: epidemiology. *Chest* 1995; 107: 3-9.
115. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
116. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877-905.
117. Tapson VF. Pulmonary embolism new diagnostic approaches. *N Engl J Med* 1997; 336: 1449-1461.
118. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110: 3276-80.

119. Hoepfer MM, Tongers J, Leppert A, et al. Evaluation of right ventricular performance with a right ventricular ejection fraction thermodilution catheter and MRI in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 502-7.
120. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.
121. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: Right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479 -487.
122. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism pathophysiologic factors; detection and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995; 130: 1276-82.
123. Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy in venous thromboembolism. *Clinics in Chest Medicine* 1995; 16: 307-20.
124. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part II: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2834-8.
125. Kurose M, Yoshimura M, Yasue H. Raised plasma BNP in a patient with acute pulmonary embolism. *Heart* 1997; 78: 320-1.
126. Krüger S, Graf J, Merx MW, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147: 60-5.
127. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
128. Pruszczyk P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction. *J Card Fail* 2005; 11: S65-9.
129. Vuilleumier N, Legal G, Cornily JC, et al. Is NT-proBNP superior to Clinical Scores for risk stratification in non-massive pulmonary embolism? *J Thromb Haemost* Doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03879.
130. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576-8.
131. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-79.

132. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98: 525-9.
133. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* Doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03831.
134. Feng JH, Li WM, Wu XP, et al. Hemodynamic effect of apelin in a canine model of acute pulmonary thromboembolism. *Peptides* Doi;10.1016/j.peptides.2010.04. 004