



T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OCAK 2000-ARALIK 2005 TARİHLERİ ARASI ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI SERVİSİNDE TEDAVİ GÖREN PULMONER
TROMBOEMBOLİ HASTALARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ZÜLEYHA MANCI

KAYSERİ - 2007



T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OCAK 2000-ARALIK 2005 TARİHLERİ ARASI ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI SERVİSİNDE TEDAVİ GÖREN PULMONER
TROMBOEMBOLİ HASTALARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Züleyha MANCI

Danışman

Prof. Dr. Ramazan DEMİR

KAYSERİ - 2007

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Züleyha MANCI' ya ait "Ocak 2000-Aralık 2005 tarihleri arası Erciyes Üniversitesi Göğüs Hastalıkları servisinde tedavi gören pulmoner tromboemboli hastalarının retrospektif incelenmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : .../.../2007

İmza :

Başkan:..... İmza:

Üye :İmza:

Üye : İmza:

Üye: : İmza:

Üye : İmza:

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bize aktaran, tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını, değerli fikirlerini ve iyi niyetini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ramazan Demir'e;

Asistanlık eğitimim süresince titiz, yenilikçi ve disiplinli çalışmalarını örnek aldığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İnci Gülmez'e;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, yardımlarını ve dostça yaklaşımlarını bizden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Sema Oymak ve Sayın Yard. Doç. Dr. Hakan Büyükoğlan'a;

Birlikte çalıştığım dönem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, disiplinli çalışmalarını her zaman kendime örnek aldığım, iyi hekimlik yolunun hoşgörü ve empati yapabilmekten geçtiğini öğreten, yanında çalışmaktan gurur duyduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa Özesmi'ye;

Özel anılarımı paylaştığım, hayat boyu sevgiyle hatırlayacağım tüm doktor arkadaşlarıma, her zaman saygı ve sevgi duyduğum hemşire ve hizmetli personele;

Ayrıca varlıklarını hiçbir şeye değişmeyeceğim, her şart ve koşulda yanımda olan canım aileme;

Teşekkür eder saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Züleyha Mancı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-PULMONER TROMBOEMBOLİ.....	3
2.1-TANIM.....	3
2.2-EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3- PATOGENEZ.....	3
2.4-ETİYOLOJİ.....	6
2.5-KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	11
2.6 –AKUT PTE’NİN KLİNİK FORMLARI	11
2.7-PTE’DE TANI YÖNTEMLERİ.....	13
2.8-PTE’ DE TEDAVİ.....	16
3-HASTALAR VE METOD	19
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	59
7. KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APCR	: Aktive protein C rezistansı
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ATIII	: Antitrombin III
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DVT	: Derin Ven Trombozu
DTPA	: Diethylene Triamine Penta-Aceitic Acid
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FVL	: Faktör V Leiden
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
MR	: Magnetik Rezonans
MTHFR	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PC	: Protein C
PCR	: Polymerase chain reaction
PG20210A	: Protrombin G20210A
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
PIOPED	: Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis
PS	: Protein S
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
STX	: Streptokinaz
TA	: Tansiyon arteriyal
TPA	: Doku plazminojen aktivatörü
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
Tc	: Teknesyum

UFH : Anfraksiyone Heparin
USG : Ultrasonografi
VTE : Venöz Tromboemboli
V/Q : Ventilasyon Perfüzyon

TABLO LİSTESİ

TABLO - 1: Virchow triyadına göre klinik risk faktörleri.....	5
TABLO - 2: VTE için risk faktörleri.	6
TABLO - 3: Trombofili araştırılması gereken durumlar.	8
TABLO - 4: Kalıtsal trombotik bozukluklar.	9
TABLO - 5: Kalıtsal trombofili nedenleri ve görülme sıklığı.....	9
TABLO - 6: PTE' de klinik semptom ve bulgular.	11
TABLO - 7: Klinik olasılık değerlendirmede Wells kriterleri.	13
TABLO - 8 : Genetik risk faktörleri ölçüm metotları.....	14
TABLO - 9: Olguların mesleklere göre dağılımı.....	23
TABLO - 10: Olguların komorbid hastalıklara göre dağılımı.....	23
TABLO - 11: Olguların edinsel risk faktörlerinin dağılımı.	24
TABLO - 12: Hasta semptomlarının dağılımı.	25
TABLO - 13: Vital bulguların değerlendirilmesi.	25
TABLO - 14: Olguların fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi.	26
TABLO - 15: Hastaların laboratuvar değerleri.....	26
TABLO - 16: Olguların kan gazı bulgularının ortalamaları.....	27
TABLO - 17: Olguların D- Dimer sonuçları.	27
TABLO - 18: Hastaların EKG bulguları.	28
TABLO - 19: Hastaların ekokardiografi bulguları.	28
TABLO - 20: Olguların akciğer grafisi bulguları.....	29
TABLO - 21: Olgulara uygulanan tedavi protokolleri.....	31
TABLO - 22: Masif, submasif ve nonmasif emboli-mortalite ilişkisi.	32
TABLO - 23: Masif ve submasif hastalara uygulanan tedaviler ve sonuçları.	32
TABLO - 24: Olguların pıhtılaşma faktörleri yönünden değerlendirilmesi.....	33
TABLO - 25: Olguların genetik risk faktörlerinin değerlendirilmesi.	33
TABLO - 27: Genetik risk –yaş ortalaması.....	35
TABLO - 28: Genetik risk-mortalite ilişkisi.	36
TABLO - 29: Genetik risk taşıyan masif ve submasif embolililerde tedavi ve mortalite..	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hemostaz mekanizmasına genel bakış	4
Şekil 2: PTE 'de tanı algoritması	16
Şekil 3: VTE hastalarının risk faktörü varlığına göre gruplandırılması ve tedavi süresi	18

ÖZET

Amaç: Pulmoner tromboemboli hastalarında, edinsel ve genetik risk faktörlerinin görülme sıklığını belirlemek ve konuyu, ilgili literatür ışığında değerlendirmektir.

Materyal ve metod: Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları servisine Ocak 2000 ile Aralık 2005 tarihleri arasında PTE tanısıyla yatırılan 224 hastada retrospektif olarak yapıldı.

Hastaların genel özellikleri yanında, semptomları, fizik muayene bulguları, edinsel risk faktörleri, arteryel kan gazları, akciğer grafileri, elektrokardiyogramları, transtorakal ekokardiografi bulguları, spiral toraks tomografi (BT), ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, alt ve üst ekstremitte venöz dopler ultrasonografi (USG) bulguları dosyalarından kaydedildi.

Nonmasif, submasif ve masif embolili hastalar saptandı. Uygulanan tedavi protokolleri, süreleri ve komplikasyonları kaydedildi.

Hereditör hiperkoagulan bozuklukların başlıcaları olan Antitrombin III eksikliği, protein C, protein S eksikliği, Aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu), Protrombin G20210A mutasyonu, Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz enzim eksikliği ve hiperhomosisteinemi yönünden incelenen hastalar kaydedildi.

Bulgular: Olguların 118'i (%52.7) erkek, 106'sı (%47.3) kadındı. Erkek/kadın oranı 1.11 idi. Yaş ortalaması 56.0 ± 16.6 (20-93) yılı. Hastaların 46'sında (%20.5) hiçbir edinsel risk faktörü yokken, 178'inde (%79.5) bir veya daha fazla edinsel risk faktörü bulunmaktaydı. En sık görülen edinsel risk faktörü %38.4 ile (86 hasta) ileri yaş (65 yaş ve üstü) idi. Hastaların 52'sinde (%23.2) ileri yaş dışında diğer edinsel risk faktörleri de birlikte bulunmakta iken, ileri yaşın tek başına edinsel risk faktörü olduğu hasta sayısı ise 34 (%15.2) idi. İkinci sıklıkta gözlenen edinsel risk faktörü %28.6 (64 hasta) ile yakın zamanda geçirilmiş ameliyattı.

Genetik risk faktörlerinden antitrombin III eksikliği (62 hastada) %9.7, protein C eksikliği (61 hastada) %6.6, protein S eksikliği (53 hastada) %9.4, protrombin G20210A heterozigot formu (65 hastada) %4.6, Faktör V Leiden mutasyonu (65 hastada) heterozigot formu %16.9, homozigot formu %4.6, MTHFR (65 hastada) heterozigot formu %40, homozigot formu %10.8 oranında saptandı.

Sonuç: Hemen her yaşta görülebilen ve multifaktöriyel bir hastalık ve önemli bir sağlık problemi olan tromboembolik olaylarda genetik ve edinsel risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve buna uygun tedbirlerin alınması ile hastalığın görülme oranı azalacaktır. Ayrıca hastalıkların patogeneze yönelik yapılan gen incelemelerinin yeni koruyucu tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasında önemli katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Edinsel risk faktörleri, pulmoner tromboemboli, trombofili.

**THE RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH
PULMONARY THROMBOEMBOLISM TREATED IN ERCIYES
UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE DEPARTMENT OF
PULMONARY DISEASE FROM JANUARY 2000 TO DECEMBER 2005**

ABSTRACT

Aim: The main aim of this study is to determine the frequency of acquired and inherited risk factors of venous thrombosis in patients with venous thromboembolism and to evaluate with regard to current literature.

Materials and methods: In this study, 224 patients who were administered to Erciyes University Faculty of Medicine Department of Pulmonary Disease from January 2000 to December 2005, and diagnosed PTE had been evaluated retrospectively.

In addition to general characteristics of the patients; symptoms, physical examination signs, acquired risk factors, arterial blood gas analysis, chest radiography, electrocardiogram, transthoracic echocardiograph, spiral CT, perfusion-ventilation scintigraphy, lower and upper extremity venous doppler USG findings were recorded.

Non-massive, submassive and massive patients were determined. Mode, duration and complications of treatment were recorded.

The recorded patients who had been evaluated for the most common inherited thrombotic disorders include activated protein C resistance (factor V Leiden), prothrombin G20210A mutation, hyperhomocysteinemia, deficiencies of protein C, protein S and antithrombin III.

Results: Mean age of the patients were 56.0 ± 16.6 (20 to 93) years. Of the patients 118 (%52.7) were men and 106 (%47.3) were women. While there were no acquired risk factors in 46 (%20.5) of the patients, in 178 (%79.5) there were one or more acquired risk factors. The most frequent acquired risk factor was advanced age with a ratio of %38.4 (age of 65 and more). While in 52 (%23.2) of the patients with an age of 65 and more, there were no other acquired risk factors beside from the

advanced age, the number of patients with whom advanced age was the only acquired risk factor itself was 34 (%15.2). The secondary frequent acquired risk factor was recent surgical operations with a ratio of %28.6 (64 patients).

As genetic risk factors, antitrombin III deficiency was estimated to be %9.7, protein C deficiency was estimated to be with a ratio of %6.6, protein S deficiency with a ratio of %9.4, prothrombin G20210A heterozygot form with a ratio of %4.6, factor V Leiden mutation heterozygot form with a ratio of %16.9, homozygot form with a ratio of %4.6, MTHFR heterozygot form with a ratio of %40, and homozygot form with a ratio of %10.8.

Conclusion: The frequency of thromboembolic disease, which is a multifactorial and serious health problems and can be seen at any age, will decrease by well knowing the acquired and inherited risk factors and by taking related preventive care. More than that, gen investigations related to the pathogenesis of the disease are thought to be beneficial role in discovering new preventive treatment methods.

Key words: Acquired risk factor, Pulmonary thromboembolism, thrombophilia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE); pulmoner arter veya dallarının venöz sistemden oluşan pıhtı (trombüs) tarafından tıkanması ve o bölgede kan akımının engellenmesidir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 500.000' den fazla insanda PTE geliştiği tahmin edilmektedir. Bunların 2/3'üne hayatta iken tanı konamamakta ve en azından %30' u ölümlerle sonlanmaktadır (1). Tanısı konup uygun tedavi verilen olgularda mortalite oranı %10'un altında gerçekleşmektedir. Zamanında ve uygun tedavi ile bu oran % 0.1-0.8'e çekilebilmektedir (2). Günümüzde dahi semptom ve bulguları bulunmasına karşın, birçok hastada PTE' den şüphe edilmemesi nedeniyle etkin tedavi yapılamamakta, dolayısıyla mortalitede azalma görülmemektedir (3).

PTE patogenezi halen tam olarak açıklığa kavuşmamışsa da olayın, risk faktörü olarak tanımlanan, genetik ve çevresel faktörlerin kompleks ilişkisi ile ortaya çıktığı bilinmektedir. PTE için kabul edilen risk faktörleri kalıtsal ve kazanılmış olarak sınıflanabilir (4, 5).

İleri yaş, venöz tromboemboli öyküsü, obezite, malignensi-kemoterapi, kalp yetmezliği, inme, santral venöz kateter, kronik venöz yetersizlik, sigara içimi, Crohn hastalığı, nefrotik sendrom, hiperviskozite durumları (Polisitemia rubra vera),

trombosit anormallikleri, lupus antikoagulanı, uzun süreli seyahat, uzun süreli immobilizasyon, cerrahi, travma, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, gebelik, puerperium, antifosfolipid antikor sendromu kazanılmış risk faktörlerini oluşturur. Bu durumlar tek başlarına tromboza yol açabileceği gibi, kalıtsal trombofili olgularında, tetikleyici mekanizmayı oluşturabilirler (4-6).

PTE ile ilgili son birkaç dekattır olan en önemli gelişme, venöz tromboembolisi olan olguların büyük çoğunluğunda kalıtsal hiperkoagülopatilerin varlığının ortaya konulmasıdır. Trombozlara yatkınlığın %60'tan fazla oranda genetik komponentlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Bu durum "trombofili" teriminin oluşmasına neden olmuştur (7). Thrombo-philia (trombozu sevme) ilk olarak 1965'de Antitrombin III eksikliğinin tromboza eğilim yaptığının ortaya konmasıyla gündeme gelmiştir (8).

Tam olarak PTE'ye konjenital predispozisyon yaratan durumların gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, genel olarak PTE gelişenlerin üçte birinde, ailesel trombozların yarısından fazlasında görüldüğü düşünülmektedir (9). Ülkemizde de prevalansla ilgili bir veri bulunmamakla birlikte, olgu sunuları şeklinde yayınlar bildirilmiştir (10,11). Herediter hiperkoagülan bozuklukların başlıcaları Antitrombin III eksikliği (ATIII), protein C eksikliği (PC), protein S (PS) eksikliği, Aktive protein C rezistansı (APCR) (Faktör V Leiden mutasyonu), Protrombin G20210A (PG20210A) mutasyonu, Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz enzim eksikliği (MTHFR) ve hiperhomosisteinemidir (9).

Bu çalışmanın amacı; Ocak 2000-Aralık 2005 yılları arası Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine pulmoner tromboemboli tanısıyla yatan hastalarda, edinsel ve genetik risk faktörlerinin görülme sıklığını belirlemek ve konuyu, ilgili literatür bilgileri ışığında değerlendirmektir.

2-PULMONER TROMBOEMBOLİ

2.1-TANIM

Pulmoner arter veya dallarının venöz sistemden oluşan pıhtı ile tıkanması sonucu ortaya çıkan klinik bir durumdur (1).

2.2-EPİDEMİYOLOJİ

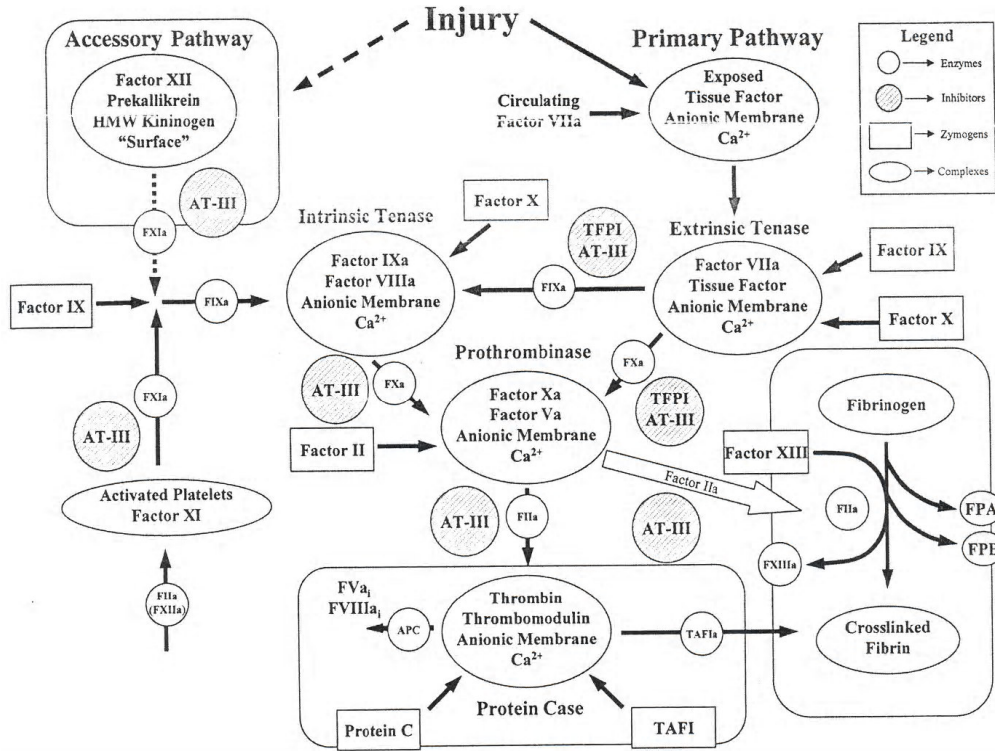
Derin ven trombozunun (DVT) ölümcül bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan PTE, klinik bulguların spesifik olmaması nedeniyle her zaman kolay tanı konulabilen bir hastalık değildir (12).

Yıllık yeni vaka sayısı; Fransa için 100.000, İngiltere için 65.000 ve İtalya için 60.000 olarak bildirilmektedir (13). Ülkemizdeki sıklığı ise yeterli ve düzenli veri bulunmadığı için hesaplanamamaktadır (14).

2.3- PATOGENEZ

Hemostaz, kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Damar zedelendiğinde seri mekanizmalar ile hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar; damar spazmı, trombosit tıkaç oluşumu, kanın koagülasyonu sonucu pıhtı oluşumu ve fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılmasıdır (15). Damar spazmı, lokal kan akışını azaltacak primer etkidir (16). Ayrıca endotel örtüsünün kalkması ile trombositler, trombojenik olan endotel altı ekstrasellüler matriks ile karşılaşır ve damar duvarına yapışarak aktive olur ve fibrin tıkaç oluşumunu uyarır (trombosit tıkaçı, primer tıkaç) (15). Primer tıkaç gevşektir ve sekonder tıkaç oluşmadığı sürece lokal kan basıncı ile yerinden sökülebilir.

Sekonder hemostatik tıkaç oluşması 3 ana basamakta meydana gelmektedir: Hemostaz mekanizması Şekil 1’de özetlenmiştir (17).



ŞEKİL-1: Hemostaz mekanizmasına genel bakış

1. Protrombin aktivatörünün (PA) oluşması: Kanın hasarlanmış endotel altı kollajenle teması sonucunda, pıhtılaşma faktörleri seri bir şekilde aktive olur ve PA oluşumuna yol açarlar. PA, birbirleriyle etkileşim içinde olan iki yolla oluşturulur:

a) Ekstremsel yol: Damar duvarının travmaya uğramasıyla başlar. Travmatize olmuş dokudan “doku faktörü” kompleksi salınır ve bu faktör plazmada bulunan FVIIa ile kompleks yaparak FX’u, aktif formu olan FXa’ya çevirir (16).

b) İntrensek yol: Kanın kendi içinde başlar. Damar duvarındaki kollajen gibi negatif yüzeylerin üzerindeki kallikrein ile kanın teması, iki önemli pıhtılaşma faktörünün değişimine yol açar; bunlar: FXII ve trombositlerdir. Trombositlerden, daha sonraki pıhtılaşma mekanizmalarında rol oynayacak “trombosit faktör 3” (PF3) salınır. FXII ise aktif formu olan FXIIa’ya dönüşür. FXIIa, FXI’in FXIa’ya dönüşümünü katalizler. FXIa, FIX’un FIXa’ya dönüşümünü sağlar. FIXa ise, FVIII, trombosit fosfolipidleri ve PF3 ile birlikte kalsiyum (Ca^{2+}) varlığında FX’u FXa’ya dönüştürür (16).

Ekstremsel ve intrensek yolla aktive olan FXa, trombosit ve doku fosfolipidiyle birleşerek FV’e bağlanır ve “protrombin aktivatörü”nü oluşturur (18).

2. Protrombinin trombine çevrilmesi: Protrombin aktivatörü ortamda yeterli Ca^{2+} varlığında, protrombini trombine dönüştürür. Pıhtılaşmada hız sınırlayıcı faktör,

protrombin aktivatörünün oluşumudur, çünkü bundan sonraki reaksiyonlar pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde gelişir (16).

3. Fibrinojenin fibrine dönüşümü: Trombinin fibrinojen üzerine etkiyle “fibrin monomeri” oluşur. Trombin, aynı zamanda fibrin stabilize edici faktörü de (FXIII) aktive eder. Böylece fibrin ağının üç boyutlu yapısı kuvvetlendirilir (16).

Fibrinin yıkımı da fibrinin oluşumu kadar hemostaz için önemlidir. Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler şunlardır (15,16):

1.Trombomodulin: Endotel yüzeyinde bulunan trombomodilin reseptörü, trombinin bağlayarak doğal bir antikoagülan olan protein C (PC)’yi aktive eder. Aktive protein C; protein S (PS) kofaktörlüğünde FVa ve FVIIIa’nın enzimatik yıkımını sağlayarak, indirekt yoldan antikoagülan aktivite geliştirir.

2.Antitrombin III (ATIII): Trombinin bağlayarak fibrinojene etkisini engeller. Heparin, ATIII ile birleştiğinde ATIII’ün trombinin uzaklaştırma yeteneği 10 kat artar. Ayrıca heparin-ATIII kompleksi FXIIa, XIa ve Xa’yı da ortamdaki uzaklaştırır (16).

3.Plazmin: Hemostaz sağlandıktan sonra “fibrinoliz” yani fibrinin plazmin tarafından yıkılması sonucu aşırı fibrin oluşumu önlenir. Plazmin dolaşımında plazminojen şeklinde bulunur. Yaralanan dokular ve damar endoteli çok yavaş olarak doku plazminojen aktivatörü (TPA) adı verilen güçlü bir aktivatör salgırlar ve bu madde, pıhtı oluşuktan bir gün yada daha sonra, plazminojeni plazmine çevirir ve pıhtıyı ortadan kaldırır. TPA uygulamaları tedavide yararlı olmaktadır (16).

Plazmin ayrıca; fibrinojen, FV, FVIII, protrombin, FXII gibi maddeleri de sindiren bir proteolitik enzim görevi yapar (16).

Hemostazda rol alan mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması arteriyel ve venöz sistemde trombozise neden olur. İlk kez 1856’da Alman patolog Virchow tarafından trombüs oluşumunda rolü olan üç faktör tanımlanmıştır (1): 1. Anormal kan akımı (staz ya da kan akımında türbülans), 2. Damar duvarı değişiklikleri (endotelyal zedelenme), 3. Kanın pıhtılaşma yeteneğinin artması (hiperkoagülabilité)

Virchow triyadına göre klinik risk faktörleri Tablo-1’de gösterilmiştir.

TABLO - 1: Virchow triyadına göre klinik risk faktörleri.

Venöz staz	Damar duvarı hasarı	Hiperkoagülabilité
<ul style="list-style-type: none">• İmmobilizasyon• Postoperatif dönem• Postpartum dönem• Hamilelik• Kalp yetmezliği	<ul style="list-style-type: none">• Travma, kemoterapi• Yanıklar, Sepsis• Alt ekstremité operasyonu• İntravenöz ilaç bağımlılığı• Post-trombotik sendrom	<ul style="list-style-type: none">• Hamilelik, oral kontraseptifler• Kansér, kemoterapi• Travma, yanıklar, enfeksiyonlar• Genetik risk faktörleri(PC, S ve ATIII eksikliği, FV Leiden ve protrombinG20210A mutasyonu)

2.4-ETİYOLOJİ

PTE'ye neden olan trombüsler vücudun değişik bölgelerinden kopabilir. Trombüs kaynaklarının risk oluşturma sıralaması şöyledir: İliyofemoral ve uyluk derin venleri (en sık), pelvik ve periprostatik venler, derin baldır venleri, sağ atrium ve sağ ventrikül içi trombüsler (19).

PTE'li hastaların %70'inde DVT olması, DVT' li hastaların %50'den fazlasında PTE gelişmesi ve postmortem çalışmalarda her iki durum arasında kuvvetli ilişki bulunması nedeniyle PTE ve DVT, venöz tromboemboli (VTE) olarak tek bir klinikopatolojik antite olarak kabul edilebilir (20). Her ikisi için de risk faktörleri aynıdır. Bu risk faktörlerinin varlığı pulmoner tromboemboliyi düşündürmede önemlidir (20).

VTE için risk faktörleri Tablo-2'de gösterilmiştir (1).

TABLO - 2: VTE için risk faktörleri.

Edinsel risk faktörleri	Genetik risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• İleri yaş• Hareketsizlik ve paralizi• Geçirilmiş venöz tromboz, varis varlığı• Malignensi-Kemoterapi• Majör operasyon (karın,pelvik, alt ekstr.)• Obezite• Konjestif kalp yetmezliği, kalp krizi• Pelvis, kalça, bacak kırıkları• Oral kontraseptif ve östrojen kullanımı• Gebelik, puerperium• KOAH, sigara içimi• Santral venöz katater• Crohn hastalığı• Nefrotik sendrom• Lupus antikoagülanı	<ul style="list-style-type: none">• Antitrombin III eksikliği• Protein C/S eksikliği• Faktör V Leiden mutasyonu(aktive protein C rezistansı)• Protrombin G20210A mutasyonu• Hiperhomosisteinemi• Faktör VII eksikliği• Faktör VIII yüksekliği• Disfibrinojenemi•Plazminojen veya plazminojen aktivatör eksiklikleri•Heparin kaynaklı trombositopeni•Miyeloproliferatif hastalıklar (polisitemia vera, hiperviskozite sendromları)

2.4.1-Kazanılmış Risk Faktörleri

4.1.A-İleri yaş

Yaşla birlikte PTE insidansı artar. PTE oranı 1985 yılında Amerika'da hospitalize hastalarda 15-45 yaş grubunda 12:100.000 iken 65 yaş üstü popülasyonda 265:100.000 olarak bulunmuştur (21).

2.4.1.B-Cerrahi

En önemli kazanılmış risk faktörü cerrahidir. Operasyon öncesi, operasyon sırasında veya postoperatif dönemde immobilizasyon nedeniyle alt ekstremitede staz olması, genel anestezide verilen ajanların koagülasyon faktörleri ve inhibitörlerinin

dengeini bozarak protrombotik durum yaratması ve lokal doku travması sonucu salınan faktörlerin hiperkoagülabl durum yaratması sonucu VTE gelişir (22).

VTE için cerrahinin yeri, süresi, yöntemi, perioperatif immobilizasyon süresi risk faktörünü etkiler. Ayrıca riskin derecesi; hastanın ileri yaşı, obezite, önceki VTE öyküsü, altta yatan hastalıkları ve trombofilik durum gibi hastaya ait risk faktörleri varlığında daha da artar (23). Abdominal, jinekolojik ve ürolojik operasyonlar sonrası oluşan trombüsler diz çevresinde yerleşir, asemptomatik ve küçüktür. Majör ortopedik cerrahilerde ise oluşan trombüsler sıklıkla proksimal venlerde ve ileriki dönemlerde tekrarlayan VTE için predispozisyon oluşturlar (24).

2.4.1.C-Travma

Majör travma sonrası gelişen venöz trombozlar genellikle asemptomatiktir, bununla birlikte hastaların %58'inde DVT saptanır. Travmanın yeri de önemlidir. Yüz, göğüs ve karın travmalı vakaların %50'sinde, spinal kord zedelenmelerinin %62'sinde ve alt ekstremitte ortopedik travmaların %69'unda DVT gözlenir (25).

2.4.1.D-Uzun süreli immobilizasyon

İmmobilite VTE için önemli bir risk faktörüdür. Postoperatif dönemdeki gibi bir haftalık kısa bir dönemde de olsa VTE riskini arttırmaktadır (26).

2.4.1.E-VTE öyküsü

Yapılan çalışmalar VTE öyküsü olanların olmayanlara göre tekrarlayan VTE geçirme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. İlk DVT sonrası beş yıl içinde rekürrensinsin kümülatif insidansı %21.5'dir (27).

2.4.1.F-Gebelik ve puerperium

Gebelikte meydana gelen bir takım fizyolojik değişiklikler VTE için risk faktörünü oluşturur. Bu değişiklikler; genişlemiş uterusu bağlı venöz staz, trombin ve çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin düzeyinde artış, FVIII yükselmesiyle ilişkili olarak APC cevabının geçici olarak düşmesidir. DVT'lerin %75'i doğum öncesinde, PTE'lerin %66'sı puerperium döneminde meydana gelmektedir (28).

2.4.1.G-Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavileri

Oral kontraseptif kullanımı VTE riskini yaklaşık 3-7 kat artırır. İlaç kullanmaya başladıktan sonraki dört ay içinde risk artmakta ve bırakılmasıyla üç ay içinde kalkmaktadır. Hormon replasman tedavisi ile VTE riski 2-4 kat artar (29,30).

2.4.1.H- Malign hastalıklar

Kanser hastalarında tromboz gelişme riski ve rekürrensi kanser olmayanlara göre yüksektir. Bu risk özellikle pankreas, akciğer ve gastrointestinal sistem müsinöz karsinomlarında daha belirgindir (31). Kanser hastalarında trombozun sık görülme

sebepleri; herhangi bir nedenle uzamış immobilizasyon, artan cerrahi girişimler, direk ven kompresyonu yada invazyonu, prokoagülan faktörlerin anormal yapımı ve normal prokoagülan faktörlerin (fibrinojen, FVIII) artmış kan düzeyi, kemoterapi ve santral venöz kateter yerleştirilmesidir (32).

2.4.1.I-Kalp ve akciğer hastalıkları

Hastanede yatan konjestif kalp yetmezliği olan hastaların %70'inde, akut MI olanların %30'unda tromboembolik komplikasyonlar saptanmıştır (23). Hastanede yatan KOAH akut atakların %29.5'inde PTE saptanmıştır (33).

2.4.1.J-Antifosfolipid antikor sendromu

Antifosfolipid antikorlar; antikardiolipin antikor (ACA) ve lupus antikoagülan antikorlarını (LAC) içermektedir. Hem ACA hem de LAC karakteristik olarak SLE'li hastalarda pozitifdir. Diğer otoimmün hastalıklarda da pozitif olabilir (34). Bu antikorların varolduğu klinik durum Antifosfolipid antikor sendromu olarak isimlendirilir ve arterio-venöz trombozis, rekürren abortus ve trombositopeni ile karakterizedir (35). Bu antikorların trombozisi arttırma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte protein C sistemi üzerinden olduğu öne sürülmektedir (36).

2.4.2- Genetik Risk Faktörleri

Kalıtsal trombofili terimi, sonraki nesillere aktarılan, VTE riskini artırıcı hemostatik sistemdeki genetik değişikliklerin neden olduğu bozukluklar için kullanılır (37). Tablo-3'de trombofili araştırılması gereken durumlar özetlenmiştir.

TABLO - 3: Trombofili araştırılması gereken durumlar (38).

- Ailede trombüs öyküsü olan olgular,
- Tekrarlayan trombüs öyküsü olan olgular,
- 40 yaşından küçük olan olgular,
- İdiyopatik venöz trombozlu olgular,
- Sağlıklı bireyler için önemsiz olan provokasyonlardan sonra oluşan trombozlar (uzun yolculuklar, hamilelik,oral kontraseptif alımı),
- Arteriyal ve venöz tromboz birlikteliği,
- Arteriyal tromboz ve tekrarlayan fetal kayıp varlığı,
- Nadir olması beklenen bölgelerde saptanan trombozlar,
- Warfarine bağlı cilt nekrozları varlığı,
- Antikoagülan tedaviye dirençli olgular,
- Gezici yüzeysel tromboflebit varlığı.

Antitrombin III, protein C ve S eksikliği, protrombin G20210A mutasyonu, Faktör V Leiden mutasyonu (aktive protein C rezistansı), metilen tetrahidrofolat redüktaz enziminin kalıtsal eksikliği, PTE için en önemli genetik risk faktörleridir (39). Kalıtsal risk faktörlerinin aktarılan şekilleri ve klinikleri Tablo-4’de özetlenmiştir (4).

TABLO - 4: Kalıtsal trombotik bozukluklar.

Genetik risk	Kalıtım şekli	Klinik
ATIII eksikliği	Otozomal dominant	VTE, heparin rezistansı
PC eksikliği	Otozomal dominant	VTE
PS eksikliği	Otozomal dominant	VTE, arteryel emboli
FVL mutasyonu	Otozomal dominant	VTE, arteryel emboli
PG20210A	Otozomal dominant	VTE
MTHFR	Otozomal resesif	Arteryal ve venöz tromboz

Kalıtsal trombofililerin toplumda ve trombozlu hastalarda görülme sıklığı Tablo-5’de özetlenmektedir (4,40).

TABLO - 5: Kalıtsal trombofilili nedenleri ve görülme sıklığı.

Bozukluk	Toplumda sıklık	Trombozlu hastalarda sıklık
ATIII eksikliği	% 0.02	% 1-2
PC eksikliği	% 0.2	% 1-5
PS eksikliği	% 0.1	% 1-5
APC direnci	% 3-6	% 20-30
Hiperhomosisteinemi	% 5-10	% 10-25
PG20210A	% 1-2	% 5-10

2.4.2.A-Antitrombin III eksikliği

Karaciğer ve endotelden sentezlenen antitrombin temelde trombin ve FX’ un, zayıf olarak da FIX, XI ve XII’ nin inhibisyonunu sağlamaktadır. Fibrin oluşumunun en güçlü inhibitörüdür. Etkisi heparin varlığında yaklaşık 1000 kat artar. Homozigot ATIII eksikliği çok nadirdir ve yaşamla bağdaşmaz (41).

2.4.2.B-Protein C ve S eksikliği

Protein C (PC), karaciğer; Protein S (PS) ise karaciğer, endotel, beyin, megakaryosit, böbrek ve testisin Leiding hücrelerinde sentezlenen, K vitaminine bağımlı plazma proteinleridir. PC, PS’ nin kofaktörlüğünde endotel yüzeyindeki trombin-trombomodulin kompleksi ile aktive olarak, FV ile FVIII’in inaktivasyonunu sağlamaktadır (41). PS ayrıca, FVa ve FVIIIa’ nın inaktivasyonu işleminde PC’den bağımsız bir rol de oynadığından önemli bir antikoagülan proteindir ve eksikliği tromboz oluşumu için önemli bir risk faktörüdür (42).

2.4.2.C-Aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu)

Genetik bozuklukların en sık rastlanılanı aktive protein C rezistansıdır (APCR) (8,40). Kalıtsal APCR' nin %95'ini oluşturan FVL mutasyonunun %90-95'i heterozigottur (41). İlk kez 1993 yılında Dahlback (43) APCR ve bundan bir yıl sonra da Greengard (44) kalıtsal APCR' dan sorumlu olarak FVL mutasyonunu tanımlamışlardır. APCR olan olguların %90'ından fazlasında tek nokta mutasyonu sonucunda (G1691A) 506 nolu amino asit olan arginin yerine glutamin gelmektedir. Ayrıca FV 4070 (A4070G) mutasyonu da vardır. Bu mutasyonlar sonucunda doğal antikoagülan olan PC, FV'e bağlanarak koagülasyon inhibisyonunu gerçekleştiremez ve pıhtılaşma kontrolsüz olarak devam eder. Heterozigot taşıyıcılarda venöz tromboz geliştirme riski normal popülasyona göre 5-10 kat fazlayken, homozigot olan bireylerde tromboz geliştirme riski 50-100 kat artmıştır (8,41).

Tanı için moleküler testlerden önce aPTT' nin bir modifikasyonu olan APCR oranı bakılır. Test için APC ilave edilerek ve edilmeyerek elde edilen aPTT sonuçları oranlanır. Genellikle 2.0'nin altındaki değerler anormal kabul edilir. Testin duyarlılık ve özgüllüğü % 85-95 civarındadır. Ancak oral antikoagülan , oral kontraseptif ve heparin kullananlarda, gebelerde, PS eksikliğinde, lupus antikoagülan varlığında, faktör eksikliği ya da yüksekliği durumlarında bu test kullanılamaz (8, 41).

2.4.2.D-Protrombin G20210A mutasyonu

Protrombin (faktör II) karaciğer tarafından üretilen ve aktive formu fibrinojenin fibrine dönüşümünde kilit görevi yapan vitamin K bağımlı bir zimogendir (45). Kalıtsal trombofililer arasında ikinci sıklıkta görülen protrombin G20210A mutasyonu ilk kez 1996 yılında Poort tarafından tanımlanmıştır (46). Bu noktasal mutasyonda protrombin geninin 3' ucunda 20210 no lu guanin ile adenin yer değiştirmiştir. Karaciğerden protrombin üretimi ve artmış trombin oluşumu, tromboza eğilim ortaya çıkarmaktadır (41, 46). Protrombin G20210A mutasyonu olanlarda tromboz için rölatif risk 2-6 kat artmıştır (41).

2.4.2.E-Hiperhomosisteinemi ve Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)

Homosisteinin remetilasyon ile methionine dönmesini sağlayan enzim olan MTHFR'ı kodlayan gende 677. pozisyonadaki sitozin ile timinin yer değiştirmesiyle 222. aminoasitte alanin yerine valin geçer. Bu noktasal mutasyon sonucu kalıtsal olarak hiperhomosisteinemi ortaya çıkabilir. Hiperhomosisteinemi çeşitli mekanizmalar ile tromboza yol açmaktadır. Bunlar; endotelial zedelenme, intimal kalınlaşma, düz kas hipertrofisi, düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonu, lipoprotein (a) artışı, endotele monositlerin migrasyonu, FV ve doku faktörü aktivasyonu,

trombin oluşumu, tromboxan-A, trombosit adezyon ve agregasyon artışı, nitrik oksit, prostosiklin, doku plazminojen aktivatör, trombomodulin, heparin sülfat azalması, APCR oluşumu yanı sıra DNA hipometilizasyonudur (41).

2.5-KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Akciğer embolisinin klinik belirtileri ve bulguları, vasküler obstrüksiyonun şiddetine, embolinin sayısına, boyutuna ve lokalizasyonuna, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner hastalığı olup olmamasına göre değişir (47). Hiçbiri PTE tanısı koyduracak özgünlükte değildir. Ancak, erken tedavi mortaliteyi azalttığından, klinik tanının önemi büyüktür. Bu nedenle semptomların bilinmesi ve klinik kuşkunun oluşması ile, kontrendike bir durum olmadıkça, tedavi başlatılmalı, kesin tanı amacı ile yapılacak olan ileri incelemeler tedavi altında sürdürülmelidir.

Akut göğüs ağrısı, akut nefes darlığı, ateş (>37.8°C) ve takipne (> 20/dk.) olguların yarısından çoğunda görülebilen semptomlardır (47). PTE' de klinik semptom ve bulgular Tablo - 6'da gösterilmiştir (48).

TABLO - 6: PTE' de klinik semptom ve bulgular.

Semptomlar	Bulgular
Nefes darlığı	Solunum sayısında artma(>20/dk)
Çarpıntı	Taşikardi(>100/dk), taşiaritmi
Göğüs ağrısı	Ateş yüksekliği (>37.8°C)
Hemoptizi	Hipotansiyon (<90/60mmHg)
Senkop	İnspiryum sonu raller, wheezing
Terleme	Plevral frotman, matite
Bacaklarda ağrı,şişlik	P2 sertliği, Pulmoner odakta üfürüm
Ateş	S3, S4 duyulması
Öksürük	Senkop, konfüzyon, inme Homans belirtisi Alt ekstremitede çap farkı bulunması

2.6 –AKUT PTE’NİN KLİNİK FORMLARI

Trombüsün ve tıkanan arterin boyutuna ve arter yatağının kesit alanına göre değişen klinik formları vardır. Bunlar; nonmasif emboli, submasif emboli, masif emboli, tekrarlayan emboli ve akciğer infarktüsü'dür (1).

2.6.1- Nonmasif PTE

Pulmoner dolaşımın %50'den az kısmı tıkanmıştır. Pulmoner arter basıncı (PAB) nadiren 25 mmHg' yi aşar. Sıklıkla sağ ventrikül etkilenmemiştir. Kardiyak debi bozulmaz, hipotansiyon gelişmez, venöz basınç normal veya hafif artmıştır (49).

2.6.2-Submasif PTE

Pulmoner arter sisteminin %50'ye yakın kısmının tıkandığı durumdur. Sistemik arteriyel basınç normal olmasına rağmen sağ ventrikül fonksiyonları etkilenmiştir. Bu klinik forma infarkt eşlik etmez. En sık karşılaşılan form olmasına karşın, tanınması en zor olan klinik formdur. Klinik belirtiler oldukça siliktir (1, 49).

2.6.3- Masif PTE

Pulmoner dolaşımın ani olarak %50'nin üzerinde tıkanması sonucu oluşur. Dispne en belirgin semptomdur. Pulmoner arterlerdeki tıkanma ve mediatörlerin tetiklediği vazokonstriksiyon nedeniyle sağ ventrikül ardyükü belirgin olarak artar. Akut sağ ventrikül yetmezliği gelişebilir. Sağ ventrikül dilatasyonu, triküspit yetmezliğine ve septumun sola deviasyonuna neden olarak sol ventrikül doluşunun sınırlanmasına, kalp debisinin düşmesine yol açar. Böylece hipotansiyon gelişir. Hipoksemi ve düşük kalp debisi nedeniyle genel durum bozulup solunum sıkıntısı ve senkop gelişebilir (50). Mortalitenin en yüksek (%33) olduğu klinik formdur (51).

2.6.4-Tekrarlayan PTE

Genellikle trombüs birkaç hafta içinde çözülürken, bazen az sayıda hastada geride bir obstrüksiyon kalır. Bu, yıllar içerisinde giderek pulmoner hipertansiyona ve kor pulmonaleye neden olur. Hastalarda en belirgin semptom ilerleyici nefes darlığı, yorgunluk ve güçsüzlük duygusudur (51). Bu nonspesifik semptomlar anksiyete ile karıştırılabilir. Genellikle emboli atakları sırasında tanı konulamaz. Ancak, trombüsler çözülmediği takdirde, yıllar sonra pulmoner hipertansiyon etyolojisi araştırılırken tanınabilir (49,50). Bazen de bu klinik formdaki hastalar çoğunlukla, yanılıgı sonucu, primer pulmoner hipertansiyon tanısı alırlar (51).

2.6.5- Akciğer Enfarktüsü

Akciğer parankimi; hava yolları, pulmoner dolaşım ve bronşiyal dolaşım ile oksijenlenir. Bu üç oksijen kaynağından ikisinde sorun olduğu zaman akciğer enfarktüsü geliştiğinden, genellikle kardiyopulmoner hastalığı olanlarda daha sık görülür. Klinik belirtiler; plöretik tipte yan ağrısı, hemoptizi ve soluk darlığıdır (51).

Muayene bulguları; ateş, plevral sürtünme sesi, wheezing, inspiyum sonu ralleridir. Plevra sıvısı az miktarlarda, hemorajik ve eksuda özelliklerindedir. Seyrek olarak daha fazla miktarlarda veya transuda niteliğinde de olabilir (51).

2.7-PTE'DE TANI YÖNTEMLERİ

2.7.1-PTE' de Klinik Olasılık Belirlenmesi

Hastaların klinik olasılık düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırılması ve laboratuvar incelemeleri ile birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Klinik olasılık değerlendirmede Wells (en sık kullanılan), Hyer ve Wicky klinik skorlaması kullanılır. Tablo-7'de Wells skorlaması gösterilmiştir (52).

TABLO - 7: Klinik olasılık değerlendirmede Wells kriterleri.

Kriterler	Puan
1.Derin ven trombozunun klinik semptomları	3
2.PTE dışında daha az olası alternatif tanı	3
3.Nabız >100 dk	1.5
4.Son dört haftadaki immobilizasyon, cerrahi öyküsü	1.5
5.Daha önceden DVT veya PTE öyküsü	1.5
6.Hemoptizi	1
7.Malignansi (tedavi altında son 6 haftada kemoterapi tedavisi veya palyatif tedavi görmüş)	1
OLASILIK	SKOR
YÜKSEK	>6.0
ORTA	2-6
DÜŞÜK	<2.0

2.7.2-Kan Tetkikleri

2.7.2.A -Tam kan sayımı ve kan biyokimyası:

Rutin tetkiklerden eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), lökosit sayısı, LDH ve bilirubin düzeylerinde artma tespit edilirken; AST ve ALT düzeylerinde artma olmaması tanıyı destekler ancak özgül değildir (1). PTE'de erken mortalitenin bir göstergesi olan N Terminal-pro Brain Natriüretic Peptide düzeyi bakılabilir (53).

2.7.2.B- D-Dimer

D-Dimer özgün bir fibrin yıkım ürünüdür. ELISA ve Latex aglütinasyon yöntemi ile ölçülür. ELISA yönteminde <500 ng/ml bulunursa, VTE' yi %95-99 oranlarında ekarte ettirir, duyarlılığı yüksektir, fakat uygulama saatler sürer. Latex aglütinasyon yöntemi ise kısa sürede sonuç verir ama duyarlılığı düşüktür, normal olması PTE' yi ekarte ettirici bulunmamıştır (54). D- Dimer düzeyi; cerrahi, travma, renal patoloji, SLE, kanser ve enfeksiyon durumlarında yüksek bulunabilir (55).

2.7.2.C -Kan gazları

Arter kan gazları bulgularının kesin tanı değeri yoktur. Fakat bazı bulgular emboli tanısını destekler. PTE'li hastaların %10-25'inde normal olmakla birlikte, en sık görülen bozukluklar; hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkalozdur (56).

2.7.2.D-Troponin I-T

PTE' de yüksek olması sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidir ve 6-12 saat içinde yükselebilir. Sağ ventrikül duvar gerilimi, sağ koroner arter kompresyonu ve direkt myokardiyal mikroinjuri troponin yüksekliğinin muhtemel nedenidir (57).

2.7.2.E-Genetik risk faktörleri

Kalıtsal trombofililerin incelenmesinde kullanılabilen primer ve sekonder yöntemler Tablo -8’de özetlenmektedir (5).

TABLO - 8 :Genetik risk faktörleri ölçüm metotları.

Risk faktörleri	Primer metod	Sekonder metod
Antitrombin III	Plazma ölçümü	Gen analizi
Protein C, S	Plazma ölçümü	Gen analizi
APCR (FVL)	aPTT çalışmaları,gen analizi	
Protrombin G20210A	Gen analizi	
Hiperhomosistinemi	Plazma ölçümü	Gen analizi

2.7.3-Elektrokardiografi (EKG)

EKG tanı için özgün olmayan değişiklikler gösterir. Myokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alması gereken hastalıkların tanınmasında değerlidir. Sinüs taşikardisi sık saptanır, fakat tanıya çok yardımcı değildir (51). Temel bulgular sağ ventrikül yüklenmesi ile ilişkilidir. Sıklıkla özgün olmayan ST-T dalgası değişiklikleri görülür. Komplet ya da inkomplet sağ dal bloğu, D₁ ve aVL’ de 1.5mm’den derin S dalgası, prekordial geçiş hattının V₅’e kayması, D₂’de olmadığı halde D₃ ve aVF’ de patolojik Q ve S, taşikardi, sağ aks sapması, P pulmonale, atrial aritmiler, ekstremitte derivasyonlarında voltaj düşüklüğü, ayrıca D₃, aVF ve V₁-V₄ arasında T dalgası negatifliği saptanabilir. EKG’de beklenen klasik bulgu, sağ ventrikül yüklenmesine bağlı oluşan S₁Q₃T₃ paternidir (58).

2.7.4-Akciğer Grafisi

Çeşitli radyolojik bulgu tanımlanmasına rağmen hiçbirisi duyarlı ya da özgün olmadığından akciğer radyolojisi tanı koydurucu değildir. Yaşamı tehdit eden embolilerde bile hiçbir bulgu olmayabilir. Ayırıcı tanıya ve sintigrafik bulguların değerlendirilmesine katkısı büyüktür. En çok saptanan bulgu atelektazi ve infiltrasyondur. Diğer radyolojik bulgular; lineer atelektazi (Flechner çizgileri), tek veya iki taraflı diyafram yükselmesi, pulmoner ödem, plevra ile komşu konsolidasyon alanları (Hamptom sign), pulmoner arter genişlemesi, damar gölgesinin ani olarak kesilmesine bağlı oligemik alanlar (Westermarck işareti) ve plevral sıvıdır (hastaların % 50’sinde rastlanır; az miktarlardadır) (58).

2.7.5-Ventilasyon Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi

Akciğer embolisi düşünülen bir hastada ilk sıradaki inceleme yöntemlerindedir. Ventilasyon ve perfüzyon olmak üzere iki bölümdür. Sintigrafisinin yorumu, perfüzyon defektlerinin boyutuna ve ventilasyon defektleri

ile perfüzyon defektlerinin ilişkisine bakılarak yapılır. Normal sintigrafi, normal bir akciğeri ya da klinik olarak önemsiz bir emboliyi gösterir. Yüksek olasılıklı sintigrafi ise yaklaşık % 85 doğruluk oranı ile emboliyi doğrular (59). PTE dışında kalan birçok akciğer hastalığında (pnömoni gibi), ventilasyon ve perfüzyon defektleri aynı lokalizasyonda veya en azından aynı büyüklükte dirler (uyumlu defektler). Ventilasyon defektlerinin eşlik etmediği perfüzyon defektleri (uyumsuz defektler) ise PTE'yi düşündürür. Sintigrafi bulguları çok merkezli PIOPED (Prospective investigation of pulmoner embolism diagnosis) (1990) çalışması ile normal, yüksek, orta ve düşük olasılıklı olmak üzere dört kategoriye ayrılmıştır. Bulgular, klinisyenin klinik kuşkusunun derecesi ile birlikte değerlendirilmelidir. Klinik kuşku ile, sintigrafi sonuçları çelişiyorsa ileri tanı yöntemleri kullanılmalıdır (60).

2.7.6-Bilgisayarlı Toraks Tomografi (BT)

Son yıllarda BT teknolojisindeki gelişmeler sayesinde üretilen yeni jenerasyon BT' ler 10 saniyeden kısa sürede, tek bir soluk alma sırasında 1mm'lik resolüsyonla akciğerin tümünü değerlendirme olanağı sağlamıştır (61). Ayrıca, aynı seansta pelvik ve femoral venleri de tarayabilmesi ve ayırıcı tanıda düşünülen pnömoni, perikard tamponadı, aort diseksiyonu gibi hastalıklar hakkında da bilgi vermesi bu yöntemin üstünlükleridir. Bu avantajları nedeniyle, ayaktan hastalarda sintigrafiden önce yapılması önerilir. Sintigrafiye göre duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksektir. Ana pulmoner arter, lobar, segmenter arterlerde %90'dan fazla duyarlılık ve özgüllüktedir. Ancak subsegmental arterleri değerlendirmek zordur. Parankimal değişikliklerin görülmesinde de yardımcıdır (62).

2.7.7-Magnetik Rezonans (MR) Görüntüleme

Gadolinum'lu MR pulmoner anjiyografi hem akciğer perfüzyonu hem de sağ ventrikül fonksiyonlarının morfoloji ve işlevselliği hakkında bilgi verir. Kontrast madde kullanılmaz, DVT ve PTE aynı anda araştırılabilir. Dezavantajı uzun sürmesi ve klinik durumu stabil olmayan hastalarda uygun olmamasıdır (63).

2.7.8-Pulmoner Anjiyografi

PTE'de lümenin direkt olarak değerlendirilmesini sağlayan bir tanı yöntemidir. Ana pulmoner arterlerin değerlendirilmesinde %97'lik uyum bulunurken, perifer dallarda %40'a düşmektedir. Spiral BT, anjiyografinin yerini almıştır (60).

2.7.9-Ekokardiografi (EKO)

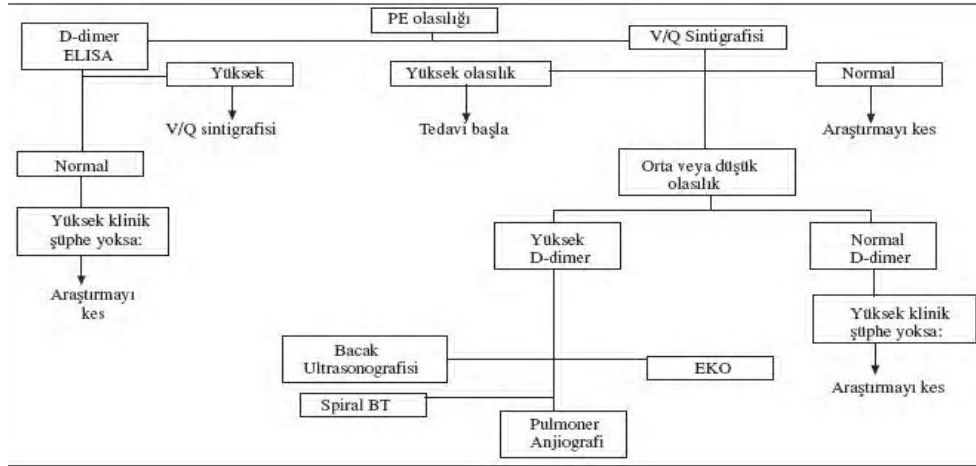
PTE'de intrakardiyak pıhtı ya da sağ ventrikül disfonksiyonu belirtileri görülür. EKO'da görülen emboliler sıklıkla ölümcül seyrederek ve erken mortalite %47'dir (64). Pulmoner arteriyel hipertansiyon, orta veya ciddi derecede triküspit yetmezliği,

sağ ventrikül dilatasyonu, interventriküler septumda düzleşme ve paradoksal hareket ve sağ ventrikülde segmenter duvar hareket bozuklukları görülebilir (65).

2.7.10-VTE Tanısı İçin Yapılan Diğer Tetkikler

Radyoaktif iyot 125 veya 123 ile işaretli fibrinojen testi, venografi, impedans pletismografi, MR venografi, dopler ultrasonografi uygulanabilir (58).

PTE'de tanı algoritması şekil 2'de özetlenmiştir.



ŞEKİL-2: PTE 'de tanı algoritması (66).

2.8-PTE' DE TEDAVİ

Tedavide kullanılan yöntemler: medikal, cerrahi ve destek tedavileridir.

2.8.1-Medikal Tedavi

2.8.1.1- Antikoagulan Tedavi

2.8.1.1.A-Unfraksiyone heparin (UHF) tedavisi

ATIII ve FX üzerinden etkisini gösterir. Trombolitik, antiinflamatuvar, antiaterosklerotik etkisi de vardır. aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) ile takibi yapılır. aPTT'nin 1.5-2.5 katına ulaşması hedeflenir. Başlangıç dozu 80 U/kg/bolus, idamede 18-24 U/kg/saatten uygulanır (1).

2.8.1.1.B-Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH)

UFH'den kimyasal ve enzimatik yolla elde edilir. FXa ve az miktarda FII üzerinden etki gösterir. Endotel hücreleri ve plazma proteinlerine bağlanma oranları düşük olduğu için kanama, osteoporoz, trombositopeni riski daha düşüktür (11). Doz, DMAH'nin tipine göre değişiklik göstermektedir ve anti-FXa 0.5-0.8 IU/ml arasında olacak şekilde monitorize edilmelidir (41).

2.8.1.1.C- Oral antikoagülan tedavi

En yaygın kullanılanı ve bilineni warfarin'dir. Vitamin K antagonistidir. Vit. K bağımlı koagülasyon faktörleri II, VII, IX, X ile protein C ve protein S sentezlerini

inhibe eder. Warfarin, heparin tedavisinin 3. gününde başlanır. Paradoks olarak warfarin tedavisinin ilk gününde geçici hiperkoagubilitate durumu oluşur ve heparin tedavisinin son 2 gününe kadar International Normalized Ratio (INR) terapötik sınırlarda (2.0-3.0) olacak şekilde heparin tedavisine devam edilir (67).

2.8.1.2.Trombolitik Tedavi

Masif PTE tanısı olan hastalarda kullanılır. Trombolitik ilaçlar plazminojeni direk ya da indirek yolla plazmine çevirirler. Plazmin fibrini yıkarak, pıhtı lizisini sağlar. Plazmin ayrıca fibrinojen, FV ve FVIII'e bağlanarak hipokoagulyasyona yol açar (68).

2.8.2-Cerrahi Tedavi

2.8.2.1- Pulmoner embolektomi

Yapılan aktif ve uygun tedaviye rağmen ciddi hemodinamik bozukluk, antikoagulan ve trombolitik tedavinin yetersiz ve kontrendike olduğu durumlar, iki saatlik trombolitik, oksijen ve inotropik tedaviye rağmen sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması, saatlik idrar miktarının 20 ml'nin altında olması ve PaO₂'nin 60 mmHg'nin altında olması durumlarında düşünülmelidir (1).

2.8.2.2- Vena kava filtresi

Filtrelerin endike olduğu durumlar; antikoagulan ve trombolitik tedavinin kontrendike olması veya komplikasyon gelişmesi, uygun antikoagulan tedaviye rağmen rekürrens görülmesi, kronik pulmoner yetmezlik oluşturan multiple küçük PTE, antibiyotik ve antikoagulan tedaviye dirençli septik emboli, ilio-femoral bölgede migratuar trombus varlığıdır (69).

2.8.3-Destek tedavisi

Ciddi ağrısı olanlara analjezik verilmelidir.Ciddi hipokside yüksek doz oksijen tedavisi yerine ventilatör tedavisi uygulanmalıdır. Hipotansif hastalarda kolloid tedavisi uygulanmalı, santral venöz basınç 15-20mmHg arasında tutulmalıdır (19).

2.8.4- Tedavi süresi

VTE'si ve herediter trombofilisi olan olguların tedavisi konusunda kısıtlı kanıt dayalı bilgi vardır. Bu olguların diğer olgulardan farklı tedavi edilip edilmeyeceği ve sekonder profilaksi konusu net değildir. Bu noktada VTE'si olan olgular risk profiline göre üç kategoriye ayrılabilir (6).

Genel olarak, yüksek risk kategorisindeki hastaların hayat boyu antikoagulan profilaksisi (kanser hastalarında kanser aktif olduğu sürece) alması gerektiği ve düşük risk kategorisindekiler için ise kısa süreli profilaksinin (altı aya kadar) yeterli

olabileceği düşünülmektedir (6). Yüksek risk grubunda sayılan iki trombofilik risk faktörü birlikteliğinde tromboz riskinin bu faktörlerin tek tek bulunduğu durumlara göre daha fazla olduğu ve trombofilik konusunda gen-gen etkileşimlerinin varlığı oldukça iyi tanımlanmıştır (5). Orta dereceli risk kategorisindeki olgular için ise, sekonder VTE korunmasında kullanılabilir bir strateji önermek güçtür. Literatürde bu olgulardaki rekürrens riski ile ilgili bilgiler çelişkiler içermektedir. Bazı çalışmalar trombofilisi olan ve olmayan kişiler arasında rekürrens oranında farklılık ortaya koymamışken, diğer bazı çalışmalar FVL veya protrombin taşıyıcılarında rekürrens riskinin fazla olduğunu savunmaktadır (70, 71).

VTE hastalarının risk faktörü varlığına göre gruplandırılması ve tedavi süresi Şekil 3’de gösterilmiştir.

Risk profili	Hasta özellikleri	Önerilen sekonder antikoagulan profilaksi süresi
Yüksek	Ciddi trombofilia ^a Malignite Tekrarlayan VTE	Süresiz
Orta	Hafif trombofilib Hayati tehdit edici yerlerde tromboz varlığı ^c	Tam olarak aydınlatılmamış
Düşük	Geçici risk faktörleri varlığı ^d	Kısa süreli (altı aya kadar)

^a Antitrombin eksikliği, homozigot PC veya PS eksikliği, homozigot faktör V Leiden, antifosfolipid antikor varlığı veya birden fazla trombofilik anomali varlığı.
^b Heterozigot PC veya PS eksikliği, heterozigot faktör V Leiden veya protrombin gen mutasyonu.
^c Vİseral ven trombozu (portal ven, mezenterik ven, serebral ven gibi), masif pulmoner emboli.
^d Cerrahi, immobilizasyon, gebelik/puerperiyum, oral kontraseptif kullanımı gibi.

ŞEKİL-3: VTE hastalarının risk faktörü varlığına göre gruplandırılması ve tedavi süresi (6).

2.9-PTE’ DE PROGNOZ

PTE zamanında tanı konup tedavi edilmediğinde ölümlerle sonuçlanabilir. Otopside önemli patolojik değişiklik yapacak PTE sıklığı %7-9 arasında bildirilmektedir (72). ABD’de PTE için her yıl yaklaşık 600.000 olgu ve 60.000 civarında ölüm hesaplanmaktadır (48). Akut olayı izleyen ilk üç ay içindeki ölüm oranı PIOPED çalışmasında %15 olarak bulunmuştur (60).

3. HASTALAR VE METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları servisine Ocak 2000 ile Aralık 2005 tarihleri arasında PTE tanısı alarak yatırılan ve dosyasına ulaşılabilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak yapıldı.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma başlatıldı (karar no: 01/322).

Hastaların yaş, cinsiyet, memleket, meslek ve sigara öyküleri ve hastanede yattıkları tarihler dosyadan kaydedildi.

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

Pulmoner tromboemboliye zemin hazırlayan travma, cerrahi, ileri yaş, gebelik ve puerperium dönemi, oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi kullanımı, kanser, kemoterapi alımı, inme, geçirilmiş DVT ve PTE atakları, kalp yetmezliği ve obezite gibi edinsel risk faktörleri kaydedildi. Risk faktörü sayılan ileri yaş sınırı, 65 olarak kabul edildi (26,73). Tüm hastalar edinsel risk faktörü olan ve olmayan hastalar olarak kategorize edildi.

Anamnez bilgilerinden özellikle nefes darlığı, hemoptizi, göğüs ağrısı, çarpıntı, öksürük, ateş, terleme, bacaklarda ağrı, şişlik ve bayılma şikayetleri olup olmadığı belirlendi.

Fizik muayene bulgularından takipne, taşikardi, ateş, hipotansiyon, şok bulguları, konfüzyon, wheezing, ral, ronküs, frotman, üçüncü ve dördüncü kalp sesi, ikinci kalp sesi sertliği, atrial fibrilasyon, alt ekstremitedeki çap farkı, pretibial ödem ve Homans belirtisi varlığı kaydedildi.

Hastalardan Wells kriterleri uygulanmış olanların klinik olasılık skorları kaydedildi.

Hastaların geçirilmiş DVT veya PTE hikayeleri dosyadan kaydedildi. Tanı sonrası takiplere gelen hastalarda embolinin tekrar edip etmediğine bakıldı.

PTE'nin klinik formlarından, masif, submasif ve nonmasif emboli grubunda olanlar ve bu hastalara uygulanan tedaviler ve akibetleri belirlendi.

Tüm hastaların dosyada bulunabilen arteryel kan gazı, tam kan sayımı, BUN, kreatinin, AST, ALT, bilirubin, LDH, CK, CK-MB, GGT, troponin ve D-dimer düzeyleri kaydedildi.

Film arşivinden PA akciğer grafisine ulaşılan hastaların, grafileri ve dosyada bulunabilen EKG'leri çalışmayı yapan kıdemli asistan tarafından değerlendirildi. PA akciğer grafisi ve EKG'lerine ulaşılamayan hastaların ise grafi ve EKG'leri hastayı ilk değerlendiren hekimin bu tetkikler hakkındaki dosyada bulunan yorumlarından faydalanıldı. TTE (Transtorakal Ekokardiografi) bulguları, Spiral BT ve ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, alt ve üst ekstremitte venöz dopler USG bulguları tespit edildi.

Ayrıca dosyadan ANA, lupus antikuagülanı, antifosfolipit antikorları, antikardiolipin antikorları olanlar, homosistein, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyi olanlar kaydedildi.

Hastalara uygulanan tedavi protokolleri, tedavi süreleri ve tedavi komplikasyonları kaydedildi. Ölen hastaların, ölüm nedenleri ve zamanları saptandı.

Hastalarda çalışılmış olan FVL, PG20210A, MTHFR, PC, PS, APCR ve ATIII gibi trombofilik faktörleri kaydedildi. Bu konuda dosyalardan, hematoloji laboratuvar

kayıtlarından ve genetik laboratuvarı kayıtlarından faydalanıldı. Bu faktörlerden herhangi birinde bozukluk tespit edilenler, kalıtsal trombofili hastası veya diğer bir deyişle de genetik risk faktörü taşıyan hastalar olarak kabul edildi.

PC, PS, APCR ve ATIII'ün plazma aktiviteleri ölçülmüştü. Buna göre plazma aktiviteleri %55'in altındaki değerler pıhtılaşma faktör eksikliği olarak yorumlandı. Fakat hastalığın akut döneminde bakılan aktivite değerleri düşük ise pıhtılaşma faktör eksikliği olarak yorumlanmadı. PTE'nin akut dönemi geçtikten ve antikoagulan tedavi kesildikten bir ila iki hafta sonra bakılan aktivite değerlerinde düşüklük tespit edilmişse, pıhtılaşma faktör eksikliği tanısı kondu. Gerek akut dönem sırasında olsun gerekse daha sonraki herhangi bir dönemde olsun normal sınırlar içerisinde olan tüm değerler normal kabul edildi. Ayrıca faktör eksikliği demek için gebelik, DIC, yakın zamanda geçirilmiş operasyon, karaciğer hastalığı ve nefrotik sendrom dışlandı.

Genetik risk faktörlerini taşıyan hastaların yaşları, yaş ortalamaları, cinsiyetleri, emboliye zemin hazırlayan edinsel risk faktörleri ve tekrarlayan emboli atakları olup olmadıkları belirlendi. Bu hastalara uygulanan tedavi protokolleri ve tedavi süreleri ayrı ayrı kaydedildi. Ayrıca ölen hastalar arasında bu risk faktörlerini taşıyan hastaların yaşları, ölüm zamanları ve ölüm nedenleri dosya kayıtlarından tespit edildi.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 paket programından yararlanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayıları, yüzde değerler, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri verildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov-Smirnov Testi ile bakıldı. Normal dağılım gösteren değerşkenlerde iki grup karşılaştırmalar için Bağımlı iki Örnek T testi, üç grup karşılaştırmaları için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. İki nitel değerşkenin karşılaştırılmasında Ki-Kare Analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değerı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2000 ile Aralık 2005 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Servisine pulmoner tromboemboli tanısıyla yatan tüm hastalar araştırıldı. Epikriz arşivinde toplam 390 PTE' li hasta tespit edildi, bunlardan dosyalarına ulaşılabilen 224 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu 224 hastanın 118'i (%52.7) erkek, 106'sı (%47.3) kadındı. Erkek/kadın oranı 1.11 idi. Olguların yaş ortalaması 56.0 ± 16.6 (20-93) yılı. Erkeklerin yaş ortalaması 56.5 ± 16.0 (20-93) yıl, kadınların yaş ortalaması 55.3 ± 17.1 (20-85) yıl idi.

Kırk iki olgu (%18.8) 40 yaşın altında iken, 182 olgu (%81.2) 40 yaş ve üzerindediydi. Atmış beş yaş ve üzeri olan 86 olgu (%38.4) bulunmaktaydı. Hastaların %62.6'sı 5-7. dekatlar arasındaydı. Hastaların %22.3'ü de (50 hasta) 70 ve üzeri yaşlardaydı.

Hasta sayılarının yıllara göre dağılımına bakıldığında 101 hasta 2005 yılı, 38 hasta 2004 , 25 hasta 2003, 20 hasta 2002, 21 hasta 2001 ve 19 hasta 2000 yılında PTE nedeniyle takip ve tedavi edilmişti.

Olguların 123'ü (%54.9) hiç sigara içmemiş, 75'i (%33.5) sigarayı bırakmış, 26'sı (%11.6) halen içmekteydi.

Hastalardan 134'ü Kayseri ve ilçelerinden, 20'si Yozgat, 18'i Niğde, 15'i Nevşehir, kalan 37 kişi de diğer il ve ilçelerden başvurmuştu.

Hastaların mesleksel dağılımı Tablo-9’da gösterilmiştir.

TABLO - 9: Olguların mesleklere göre dağılımı.

Meslek	n	%	Meslek	n	%
• Ev hanımı	85	37.9	• Memur	17	7.6
• Çiftçi	50	22.3	• Şoför	5	2.2
• İşçi	37	16.5	• Emekli memur	5	2.2
• Esnaf	20	8.9	• Öğrenci	5	2.2

Hastaların 78’inde (%34.8) hiçbir komorbid hastalık bulunmazken, 146 hastada (%65.2) bir veya daha fazla komorbid hastalık mevcuttu.

Bu komorbid hastalıklar Tablo-10’da gösterilmiştir.

TABLO - 10: Olguların komorbid hastalıklara göre dağılımı.

Komorbid hastalık	n	%
Hipertansiyon	58	25.9
KOAH	57	25.4
Endokrin sistem hastalığı	42	18.7
Kor pulmonale	33	14.7
Konjestif kalp yetmezliği	24	10.7
Koroner kalp hastalığı	16	7.1
Serebro vasküler hastalık	13	5.8
Kanser	13	5.8
Astım	10	4.5
Kalp kapak hastalığı	6	2.7
Atrial fibrilasyon	6	2.7
Diğer hastalıklar	36	16.1

En sık görülen komorbid hastalık birlikteliği %14.3 (32 hasta) oranında KOAH+kor pulmonale idi. Bunu sırasıyla %11.2 oranıyla (25 hasta) hipertansiyon+diabetes mellitus, %6.3 (14 hasta) oranıyla KOAH+diabetes mellitus izlemekteydi.

Maligniteli 13 hastadan sadece dördü akciğer kaynaklıydı. Akciğer kanseri (ca) olan hastaların, ikisi adeno, biri epidermoid, biri de küçük hücreli akciğer ca idi. Diğer malign hastalıklardan ikisi parotis bezi ca, kalan beş hasta ise hipofiz, mide, pankreas başı, mesane ve serviks kanseri tanısı almışlardı. Akciğer kanserli hastaların biri ve diğer kanserli hastaların dördü son bir ay içinde kemoterapi almışlardı. Hastaların kemoterapi dosyaları farklı olduğundan, kemoterapi ilaçları biri hariç öğrenilemedi. Bu hasta 15 gün önce cisplatin içeren kemoterapi rejimi alan serviks ca.’lı hastaydı.

Endokrin sistem hastalığı olan 42 hastanın 39'u diabetes mellituslu, üçü de hipertroidili hastalar idi. Kalp kapak hastalıkları olan altı olgudan üçünde mitral darlığı, diğer üçünde mitral yetmezliği vardı.

Otuz altı hastada diğer komorbid hastalıklar mevcuttu. Bu hastalıklar, psikoz, bipolar affektif bozukluk, epilepsi, silikozis, nötrojeni, parkinson hastalığı, obezite-hipoventilasyon sendromu, romatoid artrit, intrakranial anevrizma, burger, benign neoplazmlar (epandimom gibi), idiyopatik pulmoner fibrozis, kifoskolyoz ve hiperlipidemi idi.

Hastaların 46'sında (%20.5) PTE'ye zemin hazırlayan hiçbir edinsel risk faktörü yokken, 178'inde (%79.5) bir veya daha fazla edinsel risk faktörü bulunmaktaydı. En sık görülen edinsel risk faktörü %38.4 (86 hasta) ile ileri yaş (65 yaş ve üstü) idi. Atmış beş yaş ve üzeri hastaların 52'sinde (%23.2) ileri yaş dışında diğer edinsel risk faktörleri de birlikte bulunmakta iken, ileri yaşın tek başına edinsel risk faktörü olduğu hasta sayısı ise 34 (%15.2) idi.

İkinci sıklıkta gözlenen edinsel risk faktörü %28.6 (64 hasta) ile operasyondur. Opere olan hastaların %40.6'sı (26 hasta) ekstremite cerrahisi, yine %40.6'sı (26 hasta) batın cerrahisi geçirmişti. Batın cerrahisi olan hastaların % 42.3'ü (11 hasta) sezaryen operasyonu geçirmişti.

Bu risk faktörleri Tablo-11'de gösterilmiştir.

TABLO - 11: Olguların edinsel risk faktörlerinin dağılımı.

Risk faktörleri	n	%
İleri yaş (65 yaş üstü)	86	38.4
Operasyon	64	28.6
KKY	24	10.7
Geçirilmiş VTE	23	10.3
Travma	21	9.3
İnme	11	4.9
Kanser	10	4.5
Vaskülit	6	2.7
Obezite	6	2.7
Kemoterapi	5	2.2
Diğer	11	4.9

Tabloda geçen diğer edinsel risk faktörleri ise, seyahat (2 hasta), gebelik (3 hasta) ve puerperium (3 hasta), oral kontraseptif kullanımı (2 hasta) ve inflamatuvar barsak hastalığı (1 hasta) idi.

Vaskülitli altı olgunun ikisinde (%0.9) Behçet hastalığı, dördünde (%1.8) sistemik lupus eritematozus teşhisi mevcuttu. Ayrıca sekiz hastada antinükleer antikor, dört hastada antifosfolipit antikor ve üç hastada antikardiyolipin antikoru pozitifliği bulunmuştu. Fakat bu hastalara tanı amaçlı ileri incelemeler yapılmamıştı. On dokuz hastanın lupus antikoagülanı pozitif bulunmuş, bunlardan lupus tanısı almış olan bir hasta dışında diğer hastalar tanı amaçlı incelenmemişlerdi.

Hastaların 55'inde (%24.6) tanı anında DVT semptomlarından biri (bacak ağrısı, bacakta şişlik) vardı. Hastaların semptomları Tablo-12' de gösterilmiştir.

TABLO - 12: Hasta semptomlarının dağılımı.

Semptom	n	%	Semptom	n	%
Nefes darlığı	184	82.1	Hemoptizi	46	20.5
Göğüs ağrısı	142	63.4	Senkop	34	15.2
Öksürük	116	51.8	Ateş	33	14.7
Çarpıntı	80	35.7	Bacakta şişlik	27	12.1
Bacak ağrısı	51	22.8	Terleme	20	8.9

Vital bulgulardan; vücut ısısı; üç hastada (%1.3) 36 °C altında, 191 hastada (%85.3) 36 °C ile 37.8 °C arasında, 33 hastada (%14.7) ise hipertermi sınırı kabul edilen 37.8 °C ve üzerinde bulundu.

Sistemik arteriyel tansiyon (TA) değerlendirildiğinde; sistolik basınç, 16 hastada (%7.1) 90 mmHg'nin altında bulunurken, 69 hastada (%30.9) 130 mmHg ve üzerinde bulundu. Diastolik kan basıncı ise 14 hastada (%6.3) 60 mmHg'nin altında iken, 45 hastada (%20.1) 90 mmHg ve üzerindedir. On dokuz hastanın (%8.5) kan basıncı 90/60 mmHg'nin altındaydı.

Nabız sayısı sadece bir hastada 60/dk altında iken, 99 hastada (%44.2) taşikardi sınırı kabul edilen 100/dk'nın üzerindedir. Olguların 146'sı (%65.2) solunum sayısı takipne olarak kabul edilen 20/dk'nın üzerindedir.

Hastaların vital bulguları Tablo-13'de gösterildi.

TABLO - 13: Vital bulguların değerlendirilmesi.

Vital bulgular	Ortalama değer ± SS	(Min-max)
Ateş (°C)	36.5 ± 0.6	(35-39 °C)
Sistolik TA (mm Hg)	116.7 ± 22.8	(60-190 mm Hg)
Diastolik TA (mm Hg)	74.4 ± 14.9	(30-120 mm Hg)
Nabız (dk)	99.5 ± 19.3	(58-162 /dk)
Solunum sayısı (dk)	22.9 ± 3.5	(16-36 /dk)

Hastaların fizik muayene bulguları değerlendirilmesi Tablo - 14’de gösterildi.

TABLO - 14: Olguların fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi.

Fizik muayene bulgusu	n	%	Fizik muayen bulgusu	n	%
Takipne	146	65.2	Homans belirtisi	28	12.5
Taşikardi	99	44.2	Pulmoner odakta üfürüm	28	12.5
P ₂ sertliği	93	41.5	Hipotansiyon	19	8.5
Ral	86	38.4	Frotman	15	6.7
Bacakta şişlik	80	35.7	Konfüzyon	13	5.8
Bacaklarda çap farkı	61	27.2	S ₃	9	4.0
Ateş	33	14.7	Taşiaritmi	8	3.6
Wheezing	29	12.9	Atrial fibrilasyon	5	2.2

Hastalardan 47 tanesine Wells skorlaması uygulanmıştı. Buna göre iki hasta (%4.3) düşük olasılıklı (Wells skoru < 2), 26 hasta (%55.3) orta olasılıklı (Wells skoru 2-6 arası), 19 hasta ise yüksek (%40.4) olasılıklı (Wells skoru >6) idi.

Hastaların hemoglobin, beyaz küre, ESH, trombosit, BUN, kreatinin, AST, ALT, LDH, total ve direkt bilirubin, GGT, ürik asit, CK, CK-MB ve CRP değerleri Tablo-15’ de verilmiştir.

TABLO - 15: Hastaların laboratuvar değerleri.

Laboratuvar Değerleri	Ortalama değer ± SS (Min-max)	Laboratuvar Değerleri	Ortalama değer ± SS (Min-max)
Hemoglobin (12-16)gr/dl	13.0±2.6 (4.9-19.6)	AST (0-40) U/I	78.6±173.3 (5-1300)
Beyaz küre (4.8-10.8) 10 ³ µl	12500±5600 (1200-39000)	ALT (0-40) U/I	66.5±128.2 (4-1200)
Trombosit (130-400) 10 ³ µl	265000±112000 (12500-765000)	Total bilirubin (0.3-1.2) mg/dl	1.2±1.0 (0.3-8.4)
BUN (5-25) mg/dl	26±17.5 (4-111)	Direkt bilirubin (0-0.5)(mg/dl)	0.6±0.7 (0.05-6.1)
Kreatinin (0.6-1.5) mg/dl	1.1±0.8 (0.1-11)	CK (40-226) U/I	186±395 (15-3300)
LDH (100-190) U/I	677±550 (59-4653)	CK-MB (2-20) U/I	31±35 (4-453)
GGT (0-60)U/I	82±97 (9-617)	ESH (3-20)mm/h	41±29 (1-120)
Ürik asit (4.8-8.7)(mg/dl)	5.1±2.3 (0.2-8.4)	CRP (0-6)	91.5±88.6 (3-325)

Beyaz küre hastaların %63.8'inde (143 hasta), LDH %95.1'inde (213 hasta), AST %39.7'sinde (89 hasta), ALT %38.8'inde (87 hasta) ve ESH %67'sinde (150 hasta) yüksek tespit edilmişti. Hipokseminin olduğu hastalarda olmayanlara göre ALT ve AST düzeyleri belirgin olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

Toplam 212 hastanın kan gazı değerlerine ulaşıldı. Buna göre sadece dokuz (%4.2) hastanın kan gazı değerleri normal idi. Hipokapni hastaların %60.4'ünde (128 hasta), hipoksi %50'sinde (106 hasta), respiratuar alkaloz ise hastaların %44.8'inde (95 hasta) tespit edildi. Hipoksi+hipokapni+respiratuar alkaloz, kan gazında %31.1 oranıyla (66 hasta) en sık görülen anormal bulgu birlikteliği idi. PaO₂ nın en düşük değerinin 13mmHg olması kan gazı cihazının kalibrasyon hatasına bağlandı.

Masif ve submasif embolili hastaların PaO₂ değerleri, nonmasif embolili hastalara göre anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0.05$). Hastaların başvuruştaki kan gazı ortalama değerleri Tablo-16'da gösterilmiştir.

TABLO - 16: Olguların kan gazı bulgularının ortalamaları.

Kan gazı bulguları	Ortalama \pm SS	(min-max)
PH	7.42 \pm 0.8	(7.0-7.58)
PaO ₂ (mm Hg)	61.7 \pm 20.5	(13-166)
PaCO ₂ (mm Hg)	35.1 \pm 12.4	(14.7-84.9)
O ₂ saturasyonu (%)	88.1 \pm 10.3	(13.9-99.0)

Olgularda bakılan D-Dimer için lateks veya eliza yöntemi kullanıldığından ortalama değer alınmadı. Olgular D-Dimer düzeyi normal veya yüksek olarak sınıflandırıldı. D-Dimer düzeyi normal tespit edilen hastalarda Eliza yöntemi kullanılmamıştı. D-Dimer düzeyi normal olan olgularda PTE tanısı, V/Q sintigrafisi yüksek olasılıklı (beş hasta) olması veya spiral CT'sinde trombüsün görülmesi (bir hasta) ile konmuştu.

Olguların D-Dimer sonuçları Tablo-17'de gösterilmiştir.

TABLO - 17: Olguların D- Dimer sonuçları.

	Normal		Yüksek		Toplam
	n	%	n	%	
D- Dimer	6	3.9	147	96.1	153

Çalışmaya alınan hastalardan troponin düzeyi bakılan 98 hastanın 72'sinde (%73.5) troponin düzeyi normal, 26'sında (%26.5) yüksekti (hastaların bir kısmına troponin I, bir kısmına troponin T düzeyleri bakılmış olduğundan ortalama değer alınmadı). EKO'da sağ ventrikül yüklenmesi olmayan hastaların %77.6'sında (52 hasta) troponin yüksekliği tespit edilmezken, sağ ventrikül yüklenmesi olan hastaların %45'inde (9 hasta) troponin yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Toplam 219 hastanın EKG'si değerlendirildi. Buna göre 179 (%81.7) hastada PTE ile uyumlu EKG değişiklikleri tespit edildi. En sık görülen değişiklik %48.9 oranında (107 hasta) taşikardi idi. Hastalarda görülen en sık anormal bulgu kombinasyonu, %17.4 (38 hasta) oranıyla nonspesifik ST-T değişiklikleri + taşikardi birlikteliği idi.

Olguların EKG bulguları Tablo-18'de gösterildi.

TABLO - 18: Hastaların EKG bulguları.

EKG bulgusu	n	%	EKG bulgusu	n	%
Normal	40	18.3	Sağ aks sapması	28	12.8
Taşikardi	107	48.9	Aritmi	25	11.4
Nonspesifik ST-T değişikliği	69	31.5	Sağ ventrikül yüklenmesi	20	9.1
S ₁ Q ₃ T ₃	51	23.3	Atrial fibrilasyon	17	7.8
P pulmonale	38	17.4	S ₁ T ₃	15	6.8
Sağ dal bloğu	37	16.9	Sağ ventrikül hipertrofisi	14	6.4

Hastaların 177'si ekokardiografi (EKO) ile değerlendirilmiş ve 28'inde (%15.8) anormal bulgu saptanmamıştı.

Hastaların EKO bulguları Tablo-19'da gösterilmiştir.

TABLO - 19: Hastaların ekokardiografi bulguları.

EKO bulguları	n	%	EKO bulguları	n	%
Normal	28	15.8	Ejeksiyon fraksiyonu<%50	17	9.6
Triküspit yetmezliği	127	71.7	Sağ ventrikül hipokinezi	12	6.8
Pulmoner arter P>30mmHg	124	70.0	Perikardiyal sıvı	11	6.2
Sağ ventrikül genişlemesi	33	18.5	Sağ atriumda trombus	4	2.3
Sol ventrikül fonk.bozuk.	26	14.6	Pulmoner arter genişliği	2	1.1
Septum paradoks hareketi	21	11.9	Sağ ventrikülde trombus	1	0.6

EKO bulgularına göre sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmış 33 hasta (%18.6) vardı. Bu hastaların altısı (%3.4) hipotansiyonu olduğu için masif, 27'si (%15.3) hipotansiyonu olmadığından submasif emboli kabul edilmişlerdi. Hipotansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonu olmayan 144 hasta (%81.4) ise nonmasif PTE kabul edilmişti.

Olguların 195'inin akciğer grafileri değerlendirildi. Yirmi dört hastanın (%12.3) akciğer grafisi normaldi. En sık görülen anormal bulgu kardiyotorasik indeks artışı iken, birlikte görülen en sık anormal bulgu %17.4 oranında (34 hasta) kardiyotorasik indeks artışı + pulmoner damar genişlemesi idi.

Hastalardaki akciğer grafisi bulguları Tablo-20'de gösterildi.

TABLO - 20: Olguların akciğer grafisi bulguları.

Röntgen bulguları	n	%	Röntgen bulguları	n	%
Normal	24	12.3	Parankim infiltrasyonu	38	19.5
Kardiyotorasik indeks artışı	77	39.5	Lineer atelektazi	32	16.4
Pulmoner damar genişlemesi	51	26.2	Hampton sign	8	4.1
Plevral mayi	49	25.1	Westermark belirtisi	3	1.5
Diyafragma yüksekliği	46	23.6	Pulmoner ödem	3	1.5

Çalışmaya alınan hastalardan 133'üne spiral BT çekilmişti. Yetmiş bir hastada (%53.4) ana pulmoner arterlerde olan trombüs, 49 hastada (%36.8) tek taraflı, 22 hasta da (%16.5) bilateral ana pulmoner arterlerdeydi. Hastaların 21'inde (%15,8) ise trombüs, segmenter veya subsegmenter dallarda idi. Spiral BT çekilen hastaların 92'sine (%69.1) trombüsün görülmesi ile emboli tanısı konulmuştu.

Spiral toraks BT'de trombüs olmayan 41 hastanın 35'inde pulmoner emboliyi düşündüren atelektazi, infiltrasyon, plevral mayi, hampton bulgusu gibi görüntüler mevcuttu. Spiral toraks BT, altı hastada tamamen normaldi. Bu altı hastaya ve spiral BT'de trombüs olmayan altı (spiral BT ile tanı konulamayan toplam 12 hasta) hastaya tanı V/Q sintigrafisi ile konmuştu.

Toplam 34 hastaya Q sintigrafi yapılmış olup, üçünde (%8.8) düşük, yedisinde (%20.6) orta ve 24'ünde (%70.6) yüksek olasılıklı bulunmuştur. Otuz dokuz hastada ise V/Q sintigrafisi birlikte yapılmıştır. Buna göre de dört hasta (%10.3) düşük, yedi hasta (%17.9) orta, 28 hasta (%71.8) ise yüksek olasılıklı bulunmuştur. Bu bulgularla toplam 52 hastaya (%23.2) emboli tanısı konmuştur.

Spiral BT'de trombüsü olmayan ve sintigrafi sonucu yüksek olasılıklı bulunmayan veya spiral BT ve sintigrafi yapılamayan toplam 80 hasta (%35.7) vardı. Bunlara emboli tanısı; yüksek klinik olasılık, EKG ve akciğer grafisinde emboliyi destekleyen bulguların olması veya spiral BT'de emboliyi düşündüren görünümünün bulunmasıyla konulmuştur.

Alt ekstremitte venöz dopler ultrasonografi, DVT düşünülen 106 hastaya yapılmıştı. Bunlardan 42'sinde (%39.6) trombüs saptanmıştı. DVT gelişimi için en sık predispozan faktör %40.5 (17 hasta) ile ileri yaş idi. İkinci önemli predispozan faktör %19.1 (8 hasta) operasyon idi. Dopler USG yapılan hastalar arasında abdominal cerrahi geçiren on iki hastanın; ikisinde (%16.7), ekstremitte cerrahisi geçiren yedi hastanın; üçünde (%42.9) ve omurga cerrahisi geçiren bir hastada (%100), DVT tespit edilmiştir.

Üst ekstremitte derin ven trombozu düşünülerek sekiz hastaya çekilen üst ekstremitte venöz dopler ultrasonografide trombüs tespit edilmemişti.

Olgulara en sık uygulanan tedavi şekli akut dönemde DMAH, idame döneminde ise warfarin idi. Yüz üç hastaya (%45.9) bu kombinasyon uygulanmıştı. İkinci sıklıkta uygulanan tedavi kombinasyonu ise %22.3 (50 hasta) ile UFH+warfarin kombinasyonuydu.

Masif embolisi olan altı hastanın hepsine ve submasif embolisi olan 27 hastanın 4'üne (%14.8) streptokinaz veya TPA içeren trombolitik tedavi rejimleri uygulanmıştı.

Hastalara verilen tedaviler Tablo-21’de gösterilmiştir.

TABLO - 21: Olgulara uygulanan tedavi protokolleri.

İlaç	Hasta sayısı	%
DMAH + warfarin	103	45.9
UHF+ warfarin	50	22.3
DMAH	35	15.6
UHF	12	5.4
STX+ UHF+warfarin	7	3.2
UHF+ DMAH+ warfarin	5	2.3
STX	1	0.5
STX+ TPA	1	0.5
STX+DMAH	1	0.5
Diğer	9	4.0

DMAH=Düşük molekül ağırlıklı heparin
UHF= Anfraksiyone heparin, STX=streptokinaz
TPA=doku plazminojen aktivatörü, Diğer=Aspirin, Drisentin

Hastalardan 15’inde (%6.7) uygulanan tedaviye bağlı kanama komplikasyonu gelişmişti. Hastaların 11’inde (%4.9) majör kanama komplikasyonu, dördünde (%1.8) minör kanama komplikasyonu gelişmişti. Fatal kanama komplikasyonu %1.3 bulundu. Majör kanamalar; altı hastada (%2.8) gastrointestinal, üçünde (%1.4) genitoüriner ve ikisinde (%0.9) santral sinir sistemi kanaması iken, minör kanamalar; iki hastada (%0.9) cilt altı kanaması, bir hastada (%0.5) hemoptizi ve yine bir hastada (%0.5) burun kanaması şeklindeydi. Üç hasta (%1.3) kanama komplikasyonu nedeniyle ölmüştü.

Hastaların 42’si (%18.9) hastanede yatarken kaybedilmişti. Bu hastaların 28’i (%66.7) kardiyopulmoner arrest, üçü (%7.1) sepsis, ikisi (%4.8) myokard enfarktüsü, ikisi (%4.8) santral sinir sistemi kanaması, bir hasta (%2.4) gastrointestinal sistem kanaması ve bir hasta da (%2.4) akciğer ödemi nedeniyle kaybedilmişti. Beş hastanın (%11.9) ölüm nedeni dosyada bulunamadı.

2000 yılında 19 hastanın dördü (%21.1), 2005 yılında ise 101 hastanın 17’si (%16.8) ölmüştü ($p>0.05$). Bu yıllar arasında mortalitede %4.3’lük bir azalma tespit edilmiştir.

Ölen hastaların %54.8’nin (23 hasta) yaşları 65 ve üzeriydi. Atmış beş yaş altında 19 hasta (%45.2) kaybedilmişti. Başka bir ifadeyle 65 yaş altındaki hastalarda ölüm oranı %13.8 iken, 65 yaş üstü hastalarda bu oran %27.1 idi. Aralarındaki fark

istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Mortal olguların %40'ında kronik kardiyopulmoner hastalık mevcuttu.

Masif ve submasif emboli olan hastalardaki ölüm oranı, nonmasif embolili hastalardan daha yüksek tespit edilmiştir. ($p<0.05$).

Masif, submasif ve nonmasif embolili hastaların akibetleri Tablo-22'de gösterilmiştir.

TABLO - 22: Masif, submasif ve nonmasif emboli-mortalite ilişkisi.

Hasta grupları	Exitus olanlar		Yaşayanlar		Toplam hasta	P
	n	%	n	%		
Nonmasif PTE	20	13.9	124	86.1	144	p<0.05
Submasif PTE	6	22.2	21	77.8	27	
Masif PTE	3	50.0	3	50.0	6	

Masif ve submasif PTE'li hastalara uygulanan tedaviler ve bunların akibetleri Tablo-23'de gösterilmiştir.

TABLO - 23: Masif ve submasif hastalara uygulanan tedaviler ve sonuçları.

Emboli grupları	Tedavi planı	Akibet
Masif emboli	3 hasta STX+UHF+warfarin	Yaşıyor
	2 hasta STX+UHF+warfarin	Exitus
	1 hasta STX+TPA	Exitus
Submasif emboli	8 hasta DMAH+warfarin	Yaşıyor
	1 hasta DMAH+warfarin	Exitus
	7 hasta DMAH	Yaşıyor
	1 hasta DMAH	Exitus
	3 hasta UHF+warfarin	Yaşıyor
	1 hasta UHF+warfarin	Exitus
	1 hasta STX+warfarin	Yaşıyor
	1 hasta STX+DMAH	Exitus
	1 hasta UHF+DMAH	Yaşıyor
	1 hasta STX+UHF+warfarin	Yaşıyor
	1 hasta UHF	Exitus
	1 hasta STX	Exitus

Hastalardan 116'sının (%51.8) tedavi süreleri dosyada bulunamadı. Yedi hastaya (%3.1) 0-3 ay arası, on hastaya (%4.5) 3-6 ay, 30 hastaya (%13.4) 6 ay-1 yıl, üç hastaya (%1.3) 1-2 yıl arası tedavi uygulanmıştı. 14 hastaya (%6.3) ise 2 yıl ve üzeri tedavi uygulanmıştı veya halen tedavi altındaydı. Kırk iki hasta (18.9) tedavilerinin başında hastanede kaybedilmişlerdi. İki hasta da tedavileri sürerken beşinci ve onuncu aylarda kaybedilmişlerdi.

Serumda antitrombin III 62 hastada, protein C 61 hastada ve protein S 53 hastada bakılmıştı.

Bu hastalarda bulunan normal ve düşük değerlerin sayı ve oranları Tablo-24'de verilmiştir.

TABLO - 24: Olguların pıhtılaşma faktörleri yönünden değerlendirilmesi.

Pıhtılaşma faktörleri	Normal		Düşük		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Antitrombin III	56	90,3	6	9,7	62	100
Protein C	57	93.4	4	6.6	61	100
Protein S	48	90.6	5	9,4	53	100

Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin G20210A mutasyonu ve MTHFR enzim eksikliği açısından incelenen toplam 65 hasta bulunmaktaydı. Bu hastalar bu genetik risk faktörlerine göre normal, heterozigot ve homozigot olarak kategorize edilmişlerdi.

Hastalarda tespit edilen genetik risk faktörleri Tablo-25'de gösterilmiştir.

TABLO - 25: Olguların genetik risk faktörlerinin değerlendirilmesi.

Genetik risk faktörü	Normal		Heterozigot		Homozigot		Toplam
	n	%	n	%	n	%	
ProtrombinG20210A	62	95.4	3	4.6	0	0	65
Faktör V Leiden	51	78.5	11	16.9	3	4.6	65
MTHFR	32	49.2	26	40.0	7	10.8	65

Genetik risk faktörü taşıyan hastaların yaş, cinsiyet, edinsel risk faktörü, VTE tekrarı, tedavi planı ve süreleri Tablo-26'da gösterilmiştir.

TABLO - 26: Genetik risk faktörü taşıyan hastaların özellikleri.

Genetik risk	Yaş	Cins	Edinsel risk	VTE tekrar	Tedavi	Tedavi süresi
ATIII eksikliği	58	K	Var	Var	STX+UHF+warfarin	>2 yıl
ATIII eksikliği	62	E	Var	Yok	DMAH+warfarin	Bilinmiyor
ATIII eksikliği	66	E	Var	Yok	DMAH+warfarin	Bilinmiyor
ATIII eksikliği	75	K	Var	Yok	DMAH+warfarin	Bilinmiyor
ATIII eksikliği	76	E	Var*	Yok	DMAH	Bilinmiyor
PC eksikliği	66	K	Var	Yok	DMAH+warfarin	Bilinmiyor
PS eksikliği	60	K	Yok	Yok	DMAH	Bilinmiyor
PG20210A ¹	66	K	Var	Yok	DMAH+warfarin	6 ay-1 yıl
FVL ¹	35	E	Var	Yok	DMAH+warfarin	Bilinmiyor
FVL ¹	44	E	Var	Yok	UHF+warfarin	3-6 ay
FVL ¹	65	E	Var	Var	DMAH+warfarin	>2 yıl
FVL ²	46	K	Var	Yok	DMAH+warfarin	Bilinmiyor
MTHFR ¹	22	K	Var	Yok	DMAH+warfarin	Bilinmiyor
MTHFR ¹	23	K	Var	Yok	DMAH+warfarin	6 ay-1 yıl
MTHFR ¹	23	K	Yok	Var	DMAH+warfarin	>2 yıl
MTHFR ¹	24	K	Var	Yok	UHF+warfarin	Bilinmiyor
MTHFR ¹	28	K	Var	Yok	UHF+warfarin	Bilinmiyor
MTHFR ¹	35	E	Var	Yok	DMAH+warfarin	Bilinmiyor
MTHFR ¹	45	E	Var	Yok	DMAH+warfarin	6 ay-1 yıl
MTHFR ¹	47	E	Yok	Yok	DMAH+warfarin	6 ay- 1 yıl
MTHFR ¹	47	K	Yok	Yok	DMAH+warfarin	>2 yıl
MTHFR ¹	49	E	Yok	Yok	DMAH+warfarin	6 ay-1 yıl
MTHFR ¹	52	K	Yok	Yok	Tedavi verilmemiş	Hastanede ex
MTHFR ¹	52	K	Var	Yok	DMAH	Bilinmiyor
MTHFR ¹	54	E	Yok	Yok	DMAH+warfarin	3-6 ay
MTHFR ¹	59	E	Yok	Yok	STX+UHF+warfarin	Bilinmiyor
MTHFR ¹	60	K	Var	Yok	DMAH	6 ay-1 yıl
MTHFR ¹	63	K	Yok	Yok	UHF+DMAH+warfarin	Ted alırken 5.ayda ex
MTHFR ¹	65	E	Var	Var	DMAH	>2 yıl
MTHFR ¹	69	K	Var	Yok	UHF+DMAH+warfarin	Bilinmiyor
MTHFR ¹	72	E	Var	Yok	DMAH+warfarin	6 ay-1 yıl
MTHFR ²	39	E	Yok	Yok	DMAH+warfarin	Ted alırken 10.ayda ex
MTHFR ²	50	E	Var	Yok	UHF+warfarin	Bilinmiyor
MTHFR ²	52	E	Var	Yok	DMAH+warfarin	6 ay-1 yıl
PC+PS	55	K	Var	Var	DMAH	>2 yıl
PC+ MTHFR ¹	36	K	Var	Var	UHF+warfarin	>2 yıl
PS+FVL ¹	42	E	Yok	Yok	DMAH+warfarin	>2 yıl
PS+FVL ¹	45	K	Yok	Yok	DMAH+warfarin	Bilinmiyor
PG20210A ¹ +MTHFR ¹	41	E	Var	Var	UHF+warfarin	6 ay-1 yıl
PG20210A ¹ +MTHFR ²	26	K	Var	Yok	DMAH+warfarin	6 ay-1 yıl
FVL ¹ + MTHFR ¹	36	E	Var	Var	DMAH+warfarin	>2 yıl
FVL ¹ + MTHFR ¹	57	E	Yok	Yok	DMAH+warfarin	>2 yıl
FVL ¹ + MTHFR ¹	68	K	Var	Yok	UHF+warfarin	Bilinmiyor
FVL ¹ + MTHFR ¹	72	K	Var	Var	UHF+warfarin	>2 yıl
FVL ¹ + MTHFR ²	67	K	Var*	Yok	UHF+warfarin	>2 yıl
FVL ¹ + MTHFR ²	68	K	Var	Yok	DMAH	Hastanede ex
FVL ² + MTHFR ¹	63	K	Var	Yok	DMAH+warfarin	1-2 yıl
FVL ² + MTHFR ²	46	E	Yok	Yok	DMAH+warfarin	Bilinmiyor
ATIII+PC+PS	41	K	Yok	Yok	UHF+warfarin	>2 yıl

Var* = edinsel risk faktörü olarak yalnızca ileri yaş (>65 yaş) olan hastalar
¹ = Heterozigot, ² = Homozigot

ATIII, PC, PS, PG20210A, FVL ve MTHFR' in hepsine birden bakılan toplam 25 hasta mevcuttu. Bu hastaların 21'inde (%86) genetik risk faktörlerinin herhangi birinde defekt tespit edilirken, dört hastada (%16) hiçbir genetik risk faktörü bulunmamıştı. Bu trombofilili hastaların %10'unu ATIII eksikliği olan hastalar, %10'unu PC eksikliği, %20'sini PS eksikliği, %15'ini PG20210A mutasyonu, %20'sini FVL mutasyonu (%15 heterozigot, %5 homozigot), % 60'ını MTHFR enzim eksikliği (%45 heterozigot, %15 homozigot) olan hastalar oluşturmaktaydı.

APCR testi 51 hastaya uygulanmıştı. On iki hastada (%23.5) FVL tespit edilmişti. APC direnci saptanan olguların %87.5'inde, genetik incelemede FVL mutasyonu saptanmıştır. APCR testi normal olan hastaların %84.6'sında genetik incelemede FVL mutasyonu saptanmamıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p>0.05).

Genetik risk faktörü olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları Tablo-27'de gösterilmiştir.

TABLO - 27: Genetik risk –yaş ortalaması.

Genetik risk	Hasta sayısı	Yaş ort±SD (max-min)	P
AIII Normal	56	46.6±14.8 (20-73)	P=0.01
Düşük	6	63.0±12.9 (41-76)	
PC Normal	57	47.9±15.8 (20-79)	p>0.05
Düşük	4	49.5±13.6 (36-66)	
PS Normal	48	50.1±17 (20-79)	p>0.05
Düşük	5	48.6±8.4 (41-60)	
PG20210A Normal	62	49.6±15.8 (20-79)	p>0.05
Heterozigot	3	44.3±20.2 (26-66)	
FVL Normal	51	48.2±16.5 (20-79)	p>0.05
Heterozigot	11	54.4±14.2 (35-72)	
Homozigot	3	51.6±9.8 (46-63)	
MTHRF Normal	32	50.0±16.3 (20-79)	p>0.05
Heterozigot	26	48.5±16.1 (22-72)	
Homozigot	7	49.7±14.8 (26-68)	

Genetik risk taşıyan ve taşımayan hastalar arasında semptom, fizik muayene, laboratuvar değerleri, D-Dimer düzeyi, kan gazı değerleri, EKG, EKO, akciğer grafisi, spiral toraks BT, V/Q sintigrafisi ve alt ekstremitte venöz dopler USG bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemişti (p>0.05).

Toplam 23 hastada (%10.3) tekrarlayan VTE atakları tespit edildi. Bu tekrarlayan VTE atakları ile genetik risk faktörleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p>0.05).

Bu çalışmada yedi hastada homosistein düzeyi bakılmış olup, dört hastada (%1.8) yüksek bulunmuştur. Bu dört hastanın ikisi (%50) MTHFR mutasyonu heterozigot taşıırken, diğer ikisi bu mutasyon açısından normal bulunmuştur ($p>0.05$).

Vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyi bakılan altı hastanın birinde vitamin B₁₂ düzeyi düşük tespit edilmiştir. Bu hastada homosistein düzeyi normal bulunmuştur. Folik asit düzeyi bakılan hastaların hepsinde normal bulunmuştur.

Genetik risk faktörü taşıyan hastalar taşımayanlara göre daha uzun süre tedavi almışlardı ($p<0.05$). Ayrıca birden fazla genetik risk faktörü taşıyan hastalar ile tek bir genetik risk faktörü taşıyan hastalar kendi aralarında değerlendirildiğinde birden fazla genetik risk taşıyan hastalar diğer gruba göre daha uzun süre tedavi almışlardı ($p=0.009$). Genetik risk faktörü taşıyan ile taşımayan hastalar arasında mortalite oranı açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Genetik risk faktörü taşıyanlar arasında ölen dört hasta mevcuttu. Bunlardan biri FVL heterozigot ve MTHFR homozigot mutasyonunu birlikte taşıyan 68 yaşında kadın hastaydı ve yatışının dokuzuncu günü hastanede sepsis nedeniyle kaybedilmişti. İki kişi MTHFR heterozigot formunu taşımaktaydı. Bunlardan birisi 52 yaşında kadın hasta idi ve yatışının 14. gününde belirlenemeyen bir nedenle ex olmuştu. Diğerisi ise 39 yaşında bir erkek hastaydı, üç aylık warfarin tedavisi uygulanmıştı ve tanıdan on ay sonra ölmüştü. Bir hasta da MTHFR homozigot formunu taşıyan 63 yaşında bir kadın hasta idi. Tanıdan beş ay sonra halen warfarin tedavisi altındayken MI nedeniyle ölmüştü.

Genetik risk mortalite ilişkisi Tablo-28'de gösterilmiştir.

TABLO - 28: Genetik risk-mortalite ilişkisi.

Genetik risk	Ölen hastalar		Yaşayan hastalar		P	Toplam hasta
	n	%	n	%		
AIII Normal	8	14.3	48	85.7	$p>0.05$	62
Düşük	0	0	6	100		
PC Normal	9	15.9	48	84.2	$p>0.05$	61
Düşük	0	0	4	100		
PS Normal	7	14.6	41	85.4	$p>0.05$	53
Düşük	0	0	5	100		
PG20210A Normal	6	9.8	55	90.2	$p>0.05$	65
Heterozigot	0	0	3	100		
FVL Normal	5	9.8	46	90.2	$p>0.05$	65
Heterozigot	1	9.1	10	90.9		
Homozigot	0	0	3	100		
MTHRF Normal	2	6.3	30	93.8	$p>0.05$	65
Heterozigot	2	7.7	24	92.3		
Homozigot	2	28.6	5	71.4		

Genetik risk taşıyan ve taşımayan hastalar arasında masif ve submasif PTE grubunda olmaları açısından aralarında anlamlı fark bulunmuyordu.

Genetik risk faktörü taşıyan masif ve submasif embolili hastalara uygulanan tedaviler ve bu hastaların mortaliteleri Tablo-29'da gösterilmiştir.

TABLO - 29: Genetik risk taşıyan masif ve submasif embolililerde tedavi ve mortalite

	Genetik risk	Uygulanan tedavi	Mortalite
Sub masif PTE	2 hasta ATIII eksikliği 1 hasta PC + PS eksikliği 1 hasta MTHFR Heterozigot 1 hasta FVL heterozigot+MTHFR homzigot	1 hasta STX+warfarin 1 hasta DMAH+warfarin 1 hasta DMAH 1 hasta DMAH 1 hasta DMAH	yaşıyor yaşıyor yaşıyor yaşıyor exitus
masif PTE	1 hasta MTHFR Heterozigot	1 hasta STX+warfarin	yaşıyor

5. TARTIŞMA

Venöz tromboembolizm her 1000 kişiden bir ikisinde görülen oldukça sık karşılaşılan bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalıklar arasında iskemik kalp hastalıkları ve inmeden sonra üçüncü sırayı alır. Amerika Birleşik Devletleri' inde yılda 300.000 hastane yatışının ve 50.000 ölümün nedenidir (1).

Guintini'nin (48) yaptığı bir çalışmada PTE görülme sıklığı 12-44 yaş arasında yüz binde 12 iken, 65 yaş üzerinde yüz binde 265 olarak belirtilmiş, erkek/kadın oranı ise 1.24 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada olguların yaş ortalaması 56.0 ± 16.6 (20-93) yıldı. Hastaların %52.7'si erkek, %47.3'ü kadındı. Literatürle uyumlu olarak erkek/kadın oranı 1.11 idi.

Toplumsal kaynaklı araştırmalar ve otopsi çalışmaları göstermiştir; akut pulmoner emboli oluşumu orta yaşlı ve yaşlı popülasyonda daha fazladır. Stein ve ark'nın (74) 1999'da yaptıkları çalışmalarında pulmoner emboli sıklığının, yaşla ilişkili olarak doğrusal şekilde arttığını ve yaşı 50 ve yukarı olan kadınlarda daha sık görüldüğünü saptamışlardır. Diğer bir çalışmada ise 40 yaşın üzerinde derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli riskinin arttığı ve pulmoner emboliye en sık 50-65 yaşlarında rastlanıldığı gösterilmiştir (75). Nitekim yaş ilerlemesiyle özellikle alt ekstremitelerde meydana gelen anatomik değişiklikler kan akımını yavaşlatarak derin ven trombozu oluşumunu kolaylaştırmaktadır.

Yapılan çalışmada literatürle uyumlu olarak olguların %81.2'si 40 yaşın üzerindeydi ve dekatlara göre ayrıldığında olguların %62.6'sı 5-7. dekatlar arasındaydı.

PTE sıklığı 7. dekatta pik yaptıktan sonra giderek azalmaktadır. Bu azalmanın ileri yaşlarda tanıyı doğrulamadaki güçlükten kaynaklandığı belirtilmektedir. Çünkü yaşlılarda göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi uyarıcı PTE semptomları bulunmayabilir. (48). Bu çalışmada hastaların %77.7'si 70 yaşın altındaydı. Literatürle uyumlu olarak 70 yaş üzerinde sıklığın azaldığı görülmektedir.

İmmobilizasyon, postoperatif dönemdeki gibi bir haftalık kısa bir dönemde de olsa VTE riskini arttırmaktadır (26). Yapılan çalışmada immobiliteye neden olması nedeniyle uzun süreli oturan meslekler arasında şoför olan hasta oranı %2.2 olarak saptandı. Uzun süreli oturma bu çalışmadaki diğer meslek grupları arasında yoktu.

Değişik kaynaklarda semptomların sıklığı farklılık göstermektedir. Nefes darlığı için %46.7-85.3, göğüs ağrısı için %72.2-82.4, hemoptizi için ise %26.5-58.8 arasında oranlar verilmektedir (47,58). Genel olarak pulmoner emboli serilerinde nefes darlığı ve göğüs ağrısı en sık görülen semptomlardır (76). Bu çalışmadaki olgularda da bu iki semptom literatürle uyumlu olarak ilk sıralarda yer almıştır (sırasıyla %82.1 ve %63.4). Hemoptizi ise bu çalışmada %20.5 ile 6. sırada yer almıştır. Stein ve ark. (77) %12 kadar olgunun asemptomatik seyrettiğini belirtmiştir. Bu çalışmada asemptomatik seyreden olgu bulunmamaktaydı.

Diğer yandan tromboemboli tanısında önemli bir ipucu olan DVT semptomları, hastaların yarısından daha azında mevcuttur (78). Nitekim, bu çalışmada olguların sadece %24.6'sında başvuru anında DVT semptomları vardı.

PTE'li olgularda ateş yüksekliği (>37.8°C), taşikardi (>100/dk), solunum sayısında artış (>20/dk) ve masif olgularda sistemik arter basıncında düşüklük tespit edilebilir (79). Bu çalışmada olguların %14.7'sinde ateş 37.8 °C'nin üzerindeydi. Nabız sayısı dakikada 100'ün üzerinde olan hastaların oranı %44.2 idi. Olguların %8.5'inde TA değerleri 90/60 mmHg' nin altında idi. Solunum sayısı 20'nin üzerinde olan hastaların oranı % 65.2 idi.

Pulmoner embolide fizik muayene bulguları; ral, ronküs, plevral sıvı bulguları, taşikardi, takipne, siyanoz, ekstremitelerde şişlik ve sıcaklıktır. Bazı olgularda ise fizik

muayene olağandır (76,80). Bu çalışmadaki olgularda takipne (%65.2), taşikardi (%41.2), raller (%38.4) ve alt ekstremitelerde şişlik (%35.7) en sık belirlenen fizik muayene bulguları idi. Literatürde belirtildiği şekilde hastaların %41'inde fizik muayene normal olarak değerlendirilmişti.

Goldhaber ve arkadaşlarının (81) yaptığı çalışmada P₂ sertliği masif PTE' li hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada P₂ sertliği hastaların %41.5'inde olmasına rağmen masif emboli ile arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p>0.05).

PTE için klinik olasılık değerlendirmesi tanıya yardımcıdır. Ancak tek başına yeterli değildir (52). Bu çalışmada iki (%4.3) hastanın Wells skoru düşük olasılıklı olmasına rağmen bu hastalar yapılan diğer tetkikler sonucu PTE kabul edilmişlerdi. Hastaların %55.3'nün Wells skoru orta olasılıklı, %40.4'nün de yüksek olasılıklı idi. Bu nedenle klinik skorlamanın yapılması gerektiği ve özellikle yüksek olasılıklı klinik skorlaması olan hastaların, PTE yönünden dikkatle araştırılması gerektiği düşünüldü.

Rutin tetkiklerden ESH, lökosit sayısı, LDH ve bilirubin düzeylerinde artma tespit edilirken, AST ve ALT düzeylerinde belirgin artma olmaması tanıyı desteklemektedir fakat; spesifik değildir (1,49). Bilirubin düzeyindeki artış infark sahasındaki eritrositin parçalanmasına bağlıdır. Karaciğerle ilgili bir problem olmadığı sürece ALT ve AST düzeyleri yükselmez. Ancak hipoksemi ağır ise karaciğerde harabiyete bağlı karaciğer enzimleri yükselebilir (1). Çalışmada literatürle uyumlu olarak beyaz küre ve LDH değerleri yüksekti. ALT ve AST değerleri özellikle hipoksemisi olan hastalarda yüksek tespit edilirken bilirubin düzeyleri yükselmemişti. Bunun nedeni hipokseminin karaciğer üzerinde oluşturduğu hepatosit hasarına bağlı olabilir.

Pnömoni, PTE'nin ayırıcı tanısında en çok düşünülen hastalıktır. Tıpkı pnömonide olduğu gibi PTE'de de ESH ve beyaz küre yüksekliği tespit edilebilir (1). Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak hastaların ESH'ında (%67) ve beyaz kürede (%63.8) artma tespit edilmiştir.

İlginç olarak serum ürik asit düzeyi PTE ciddiyeti ile ilişkili bulunmuş ve ürik asit düzeyinin pulmoner arter basıncında yükselme ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (82). Bu çalışmada ürik asit düzeyi onbeş hastaya bakılmış ve bunların hiçbirinde yüksek tespit edilmemiştir.

Kan gazı değerleri PTE' li hastaların %10-25'inde normal olabilir, bununla birlikte kan gazı analizinde hipoksi, hipokapni ve respiratuar alkaloz tespit edilebilir (56). Yapılan çalışmada hastaların %4.2'sinde kan gazı değerleri normal tespit edildi. Kan gazı anomalilerinden en sık hipokapni (%60.4) gözlemlendi, ikinci sıklıkta %50 oranında hipoksi, üçüncü sıklıkta ise %44.8 oranında respiratuar alkaloz tespit edildi. PTE'de sık görülen hipoksi+hipokapni+respiratuar alkaloz, bu çalışmadaki olguların %31.1'inde saptandı. Masif ve submasif embolili olgularda PaO₂ değerleri, nonmasif olgulara göre anlamlı derecede düşük tespit edildi (p<0.05). Bu nedenle hipokseminin belirgin olduğu hastalarda PTE'nin de ağır olduğu söylenebilir.

Anjiyografi ile embolisi kanıtlanmış olguların yaklaşık %15'inde PaO₂ 80-100 mmHg arasında saptanmıştır. Bununla beraber bu olgularda, hiperventilasyona bağlı olarak PaCO₂ sıklıkla düşük bulunmuştur (47). Yapılan çalışmada PaO₂'nin ortalama değeri 61.7 mmHg olarak bulunmuş olup, literatürle uyumlu olarak olguların %13.2'sinde PaO₂ 80-100 mmHg arasında tespit edilmiştir. PaCO₂'nin ortalama değeri de literatürle uyumlu olarak düşük bulunmuştur (35.1 mmHg).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda hipoksi ile birlikte hipokarbinin varlığı PTE' yi düşündürmelidir (83). Bu çalışmadaki KOAH'lı hastaların sadece %21.4'ünde hipoksi ile birlikte hipokapni mevcuttu. Bu durum çalışmadaki hastaların, ağır KOAH'lı hastalar olup artık pompa yetmezliği gelişmiş olmasına bağlanabilir.

Akut PTE'de plazminin fibrin pıhtılarını eritmesi nedeniyle endojen fibrinolizis meydana gelir ve hastaların neredeyse tümünde D-Dimer düzeyi yüksek tespit edilir. Eliza yöntemi kullanıldığında normal D-Dimer düzeyi, klinik olasılık ne olursa olsun çok yüksek negatif prediktif özelliğe sahiptir. Bir çalışmada, PTE klinik şüphesi olan 1109 hastadan D-Dimer düzeyi normal bulunan 547 tanesinin sadece 2'sinde PTE gelişmiştir ve negatif prediktif değer %99.6 olarak hesaplanmıştır (84).

Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak hastaların büyük bir kısmında (%96.1) D-Dimer düzeyi yüksek tespit edilmiştir. Emboli tanıları diğer yöntemlerle kanıtlanmış olan altı hastada, D-Dimer düzeyi normal bulunmuştur. Bu durum, D-Dimer düzeyleri normal olan hastalarda Eliza yöntemi yerine Latex agnütinasyon yönteminin kullanılmış olmasına bağlandı.

Yapılan çalışmalarda sağ ventrikül yüklenmesi olan hastaların %31'inde Troponin I düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Troponin yüksekliği, akut PTE'de sağ ventrikül duvar stresindeki artışın, sağ koroner arterde kompresyona neden olarak subendokardiyal iskemiye ve sağ ventrikülün mikro infarktüsüne yol açmasından kaynaklandığı düşünülür (85). Yapılan çalışmada hastaların %26.5'inde troponin seviyesinde yükseklik tespit edilmiştir. Sağ ventrikül yüklenmesi olmayan hastaların büyük çoğunluğunda (%77.6) troponin seviyesinde yükselme olmamıştır ($p<0.05$). Bu durum, troponin düzeyinin yükselmesinde sağ ventrikül yüklenmesinin rolü olduğunu doğrulamıştır.

PTE' de %87'ye ulaşan EKG değişiklikleri tespit edilmiştir. Sıklıkla izlenen EKG bulguları taşikardi ve nonspesifik ST-T değişiklikleridir (86). Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak olguların %81.7'sinde EKG değişiklikleri tespit edildi. En sık saptanan değişiklikler ise yine literatürle uyumlu olarak; %48.9 oranında sinüzal taşikardi, %31.5 oranında nonspesifik ST-T değişiklikleri idi.

Akut PTE' de görülebilen temel ekokardiyografi bulguları; sağ ventrikülde dilatasyon ve hipokinezi, anormal interventriküler septum hareketi, triküspit yetmezliği ve nadir de olsa trombusün direkt görüntülenmesidir (87). Bu çalışmada EKO bulguları %15.8 oranında normal bulunmuştur. Triküspit yetmezliği % 71.7, sağ ventrikülde dilatasyon %18.5, septumun paradoks hareketi %11.9 oranında tespit edilmiştir. Hastaların %2.9'unda sağ atrium veya sağ ventrikülde trombus direkt olarak görülmüştür. EKO bulgularına göre %18.6 oranında sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmıştır. EKO bulgularına ve hipotansiyona göre nonmasif emboli grubunda %81.4 hasta, submasifde %15.3 ve masif emboli grubunda %3.4 hasta tespit edilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda %26'ya varan oranlarda normal akciğer grafisi görünümü bildirilmektedir (88). Yapılan çalışmada olguların %12.3'ünde akciğer grafisi normal tespit edilmiştir.

PIOPED çalışmasında en sık izlenen radyolojik değişiklikler parankimal infiltrasyon ve atelektazidir (60). Bazı çalışmalarda elde edilen bulgular: %48 plevral mayi, %35 Hampton bulgusu, %24 diyafragma yükselmesi, %15 santral pulmoner damarda genişleme, %12 kalp boyutunda büyüme, %7 oligemi ve %4 pulmoner ödemdir (89). Diğer bazı çalışmalarda ise daha farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, Elliott ve ark. (90) tarafından yapılan ve 2454 kişilik pulmoner emboli olgusunu kapsayan prospektif ve çok merkezli bir çalışmada en sık kardiyomegali (%27), takiben plevral efüzyon (%23), hemidiyafragma elevasyonu (%20), pulmoner arterde genişleme (%19), atelektazi (%18), infiltrasyon (%17) ve diğer bulgular (%32) saptanmıştır. Bu çalışmada yazarlar kardiyomegali oranının yüksek çıkmasını, çalışmanın önemli oranda yaşlı (>70 yaş) popülasyonu barındırması ile açıklamaya çalışmışlardır.

Yapılan bu çalışmada birinci sıklıkla % 39.5 oranda kardiyotorasik indekste artış tespit edildi. Daha sonra %26.2 oranında pulmoner arterde genişleme, %25.1 oranında plevral mayi, %23.6 oranında diyafragma yükselmesi bulundu. Parankimal infiltrasyon %19.5 ile beşinci sırada izlenirken, atelektazi %16.4 oranıyla 6.sırada yer aldı. Ayrıca %4.1 oranında Hampton bulgusu, %1.5 oranlarında da oligemi ve pulmoner ödem bulguları mevcuttu. Elde edilen bu sonuçların, altta yatan komorbid hastalıkların (KOA, kor pulmonale ve KKY) akciğer grafisine yansımaları sonucu olabileceği düşünüldü.

Sintigrafi bulguları çok merkezli PIOPED (Prospective investigation of pulmoner embolism diagnosis) (1990) çalışması ile normal, yüksek, orta ve düşük olasılıklı olmak üzere dört kategoriye ayrılmıştır (60).

Bu çalışmada Q sintigrafisi yapılan hastaların %70.6'sında, V/Q sintigrafisi yapılmış hastaların %71.8'inde yüksek olasılıklı tespit edilmişti. Toplam hastaların %23.2'sine emboli teşhisi sintigrafi ile konmuştu. Düşük ve orta olasılıklı V/Q sintigrafisi olan hastaların emboli tanıları, diğer laboratuvar tetkikleri ile doğrulanmıştı. Bu çalışmada spiral toraks BT'de trombus saptanmayan 41 hastadan 12'sine Q veya V/Q sintigrafisi yapılmış ve dokuzunda (%75) sintigrafi sonuçları yüksek olasılıklı olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle spiral toraks BT ile tanı konulamayan klinik olasılık yüksek olgularda, V/Q sintigrafisi ile PTE tanısının araştırılmasının uygun olacağı düşünüldü.

En güvenilir bilgisayarlı tomografi bulgusu pulmoner arterler içindeki pıhtının dolma defekti şeklinde görülmesidir (91). Bu çalışmada BT ile incelenen olguların %69.5'inde ana pulmoner arter ve dallarında dolma defekti izlenmiştir.

BT'de akut PTE'nin akciğer parankimi ve plevrada da ikincil bulguları olabilir. Bunlar plevra tabanlı kama şeklinde konsolidasyon, reperfüzyona ikincil gelişen alveoler hemorajiye bağlı buzlu cam görünümü, fokal oligemiye bağlı hiperlüsensidir. Plevral sıvı nonspesifik olmakla birlikte PTE olgularında gelişebilir (91). Yapılan çalışmada toraks BT incelemesi yapılan 133 olguda atelaktazi ve pleural sıvı en sık saptanan ikincil bulgulardı. Spiral BT ile incelenen hastaların doksan ikisine (%69.5) emboli tanısı, bu yöntem ile konuldu. Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalında PTE tanısı konulmasında en sık kullanılan yöntemin Spiral BT olduğu dikkati çekti.

PTE tanısında altın standart pulmoner anjiyografidir (1). Ancak düşük de olsa morbidite ve mortalite riski taşıyan invazif bir yöntem olması ve bu nedenle hastalar ve hekimler arasında fazla kabul görmeyişi bu yöntemin kullanım alanını daraltmaktadır (91). Nitekim bu çalışmada da PTE tanısı için pulmoner anjiyografinin tercih edilmediği görülmüştür.

Alt ekstremite Dopler USG, bacak venlerindeki trombüsü gösteren noninvaziv bir tekniktir. Pulmoner embolide ortalama %15-46 oranında pozitifdir (76). Bu çalışmada alt ekstremite Doppler USG 106 olguya yapılmış ve literatürle uyumlu olarak %39.6' sında pozitif saptanmıştır. Üst ekstremite DVT daha nadirdir (1). Bu çalışmada üst ekstremite DVT' den şüphelenilen sekiz hastaya dopler USG yapılmış olup hiçbirinde trombüs tespit edilmemiştir.

Akut PTE tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH), anfraksiyone heparin (UHF) kadar güvenli ve etkili olduğu, yakın zamanda yapılan bir meta-analizle tekrarlanmıştır (92).

Bu çalışmada olguların %45.9'una DMAH ve ardından warfarin, %22.3'üne UHF ve ardından warfarin verilmişti. Sadece DMAH veya sadece UHF verilen hastalar, ölüm sebebiyle veya warfarin dozu ayarlanması yapılamayacağı düşünüldüğünden warfarin verilmemişti. Göğüs hastalıkları servisinde PTE tedavisi olarak akut dönemde DMAH, idame döneminde de warfarin tercih edildiği gözlemlendi.

Hemodinamik instabilitenin eşlik ettiği masif PTE, trombolitik tedavi için en net endikasyondur (93). Sistemik arteriyel basıncın korunduğu orta ve ağır derecede sağ ventrikül disfonksiyonunun eşlik ettiği submasif PTE olgularında, trombolitik tedavi yönünde masif PTE' de olduğu kadar fikir birlikteliği yoktur. Çok merkezli bir çalışmada, hemodinamik yönden stabil 101 hasta TPA ardından heparin ve yalnız heparin alanlar şeklinde randomize edildikten sonra takip eden 14 gün içinde TPA alan hastaların hiçbirinde rekürren emboli görülmemiştir, ayrıca sağ ventrikül duvar hareketlerinde düzelme olan ve sağ ventrikül enddiastolik alanında azalma olan hastaların sayısı TPA alanlarda almayanlara göre daha fazla bulunmuştur (94).

Bu çalışmada masif embolisi olan altı hastanın hepsine ve submasif embolisi olanların %14.8'ine streptokinaz ve/veya TPA içeren trombolitik tedavi rejimleri uygulanmıştır. Trombolitik tedavi sonrası hastaların hiçbirine kontrol EKO yapılmadığı için sağ ventrikül fonksiyonlarında düzelme olup olmadığı belirlenemedi. Göğüs hastalıkları servisinde submasif embolili olgularda trombolitik tedavinin fazla tercih edilmediği görüldü.

Tedaviye bağlı majör kanama komplikasyonu %0-7, fatal kanama komplikasyonu %0-2 dolaylarındadır (47). Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak %4.9 majör kanama komplikasyonu, %1.3 fatal kanama komplikasyonu gelişmişti.

ABD'de hastane ve toplum kaynaklı veriler 1980'den başlayarak PTE'nin insidans ve fatalitesinde bir düşüş olduğunu göstermektedir. Trendlerdeki bu düşüş 1980 sonrası dönemde başlayan PTE tedavisi, teşhisi ve korumasındaki olası gelişmelere bağlanmıştır. Türkiyede ise 1975 yılına kadar Sağlık Bakanlığı'na hiç veri bildirilmemiş olup, 1975-1994 yılları arasında PTE'den ölen hasta sayısının 115'den 386'ya çıktığı bildirilmiştir (14).

Yapılan bu çalışmada 2000 ile 2005 yılları arasında pulmoner tromboemboli nedeniyle hastaneye yatan hasta sayısında artma tespit edilmiştir. Bu yıllar arasında mortalitede de %4.3'lük bir düşme görülmektedir. Hasta sayısındaki artma yöredeki hekimlerin ve çalışmanın yapıldığı göğüs hastalıkları kliniğinin PTE ile ilgili bilgi ve tecrübesinin artmasına, ayrıca hastanenin tanı için gerekli teknik imkanlarının gelişmesine bağlanabilir. Mortalitedeki azalma ise tecrübe ve imkanların artmasına paralel olarak, erken tanı ve tedavi uygulanmasına bağlı olabilir.

Tromboembolide mortalite % 2.5-17.4 arasında değişmektedir (14,90). Yapılan bu çalışmada literatürle uyumlu olarak %18.9 bulunmuştur. İleri yaşlarda ortaya çıkan ek hastalıklar, özellikle de kronik kardiyopulmoner hastalıklar nedeniyle mortalite daha da artmaktadır (95). Bu çalışmada 65 yaş altındaki hastalarda ölüm oranı %13.8 iken, 65 yaş üstü hastalarda bu oran %27.1 idi. Buna göre yaşlı hastalarda ölüm oranı literatürle uyumlu olarak yüksek bulunmuştu ($p<0.05$). Mortal olguların %40'ında kronik kardiyopulmoner hastalık mevcuttu.

PTE'nin etiyolojisi tartişılmasına rağmen klasik olarak hiperkoagülabilitate nedenlerinin kalıtsal ve sonradan kazanılmış olduğu üzerinde odaklanılmıştır (1).

Pulmoner emboliye hazırlayıcı risk faktörlerinden, derin ven trombozu, cerrahi müdahale, travma gibi faktörler en sık karşılaşılan edinsel risk faktörlerdir. Olguların yaklaşık %25-30'unda ise risk faktörü bulunmayabilir (3). PIOPED çalışmasına göre olguların %82'sinde birden fazla risk faktörü vardır (60). Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda değişik oranlarda risk faktörleri saptanmıştır. Kıralk ve arkadaşları (96) takip ettikleri 27 olgunun %37'sinde ileri yaş, %18'inde cerrahi girişim, ve yine %18.5'inde kalp hastalığı saptamışlardır. akmak (97) ve Kadakal (98) yayınladıkları PTE serilerinde ise risk faktörü olarak, en sık geçirilmiş DVT, alt ekstremitte fraktürü ve cerrahi girişimi saptamışlardır. Atıkcank ve arkadaşları (76) takip ettikleri 42 hastada en sık olarak DVT öyküsü ve abdominal cerrahiye saptarken, olguların %38'inde ise risk faktörü bulamamışlardı.

Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak olguların %20.5'inde herhangi bir risk faktörü tespit edilemezken, kalan %79.5 olguda en az bir risk faktörü belirlenmiştir. Yapılan çalışmada yaşı da kazanılmış risk faktörleri arasında alırsak en sık tespit edilen risk faktörü %38.4 ile ileri yaş (65 yaş ve üzeri) ve ikinci sıklıkla % 28.6 ile operasyondur. Bu bulgular Kıralk ve arkadaşlarının (96) alışmasıyla benzerdir.

Kıralk yaşın üzerindeki hastalarda, ameliyat, kırık veya fel nedenleri ile uzun süre yatmak zorunda kalma (immobilizasyon) başlı başına bir risktir. Yedi günden uzun süren immobilizasyon DVT riskini önemli ölçüde arttırır (51).

Bu çalışmadaki olguların (%41.5) eşitli nedenlerle (operasyon, travma, fel, gebelik, postpartum, yaşlılık ve çeşitli hastalıklar) immobil kalma hikayeleri mevcuttu. Bunlardan cerrahiye bağlı immobil kalan hastaların %14.8'inde, fel

nedeniyle immobil kalan hastaların ise %7.4'ünde alt ekstremitte dopler USG'de DVT saptanmıştır.

Majör abdominal cerrahilerde %15-30, majör ortopedik cerrahilerde %50-75, spinal kord zedelenmelerinde %50-100 arasında DVT geliştiği bildirilmektedir (99).

Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak abdominal cerrahi geçirenlerin %20'sinde, ekstremitte cerrahisi geçirenlerin %42.9'unda, omurga cerrahisi geçirenlerin %100'ünde DVT tespit edilmiştir.

Mekanik ve farmakolojik profilaksi yöntemlerine rağmen PTE, cerrahi hasta ölümlerinde %3, cerrahi hastaların otopsi serilerinde %24 sıklığında görülmüştür (80). Bu çalışmada ölen hastaların %13.7'si cerrahi sonrası emboli gelişen hastalardı.

Travma, PTE riskini 13 kat arttırmaktadır (25). Bu çalışmada olguların %9.3'ünde yakın zamanda (son bir ay içinde) geçirilmiş travma hikayesi mevcuttu.

Hamilelik dönemi (özellikle postpartum dönem) veya östrojen içeren ilaçların kullanılması da diğer sıkça rastlanan predispozan etkenlerdir (15). Gebelik seyrinde ve 6-8 haftalık postpartum dönemde VTE riski 5-6 kat artmıştır (100). Bu çalışmadaki hastaların %1.3'ü gebeliğe ve yine %1.3'ü postpartum dönemde olmasına bağlı PTE gelişmişti.

Hamilelerde DVT riski, hamile olmayan yaşlılarına göre 5 kat daha fazladır (101). Gebelikte DVT sıklığı %0.05-1.8 olup sezaryen ile doğum yapan gebelerde bu oran %2.2-3'e kadar yükselmektedir (102). Otuz beş yaş üzerindeki gebelerde DVT görülme sıklığı yaklaşık 2 kat daha fazladır. 72.000 doğumun izlendiği bir çalışmada DVT ve PTE sıklığı her bin gebelik için 0.71 ve 0.15 olarak saptanmıştır (103). Ayrıca gebelerde PTE milyonda 12 ölüme neden olsa da gebelikte ortaya çıkan ölümlerin yaklaşık %12'sini oluşturmaktadır (104).

Bu çalışmada gebe hastaların %33.3'ünde, sezaryen ile doğum yapan hastaların ise hiçbirinde alt ekstremitte DVT saptanmamıştı. Gebelerin üçününde yaşları 35'in üzerindeydi. Gebe ve postpartum dönemdeki hastalar arasında ölen yoktu. Çalışmadaki gebe ve postpartum dönemdeki hasta sayılarının azlığı sonuçların literatürle uyumsuz çıkmasına neden olmuştur.

Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavileri PTE riskini 3 kat artırır. Şişmanlık da (Vücut kitle indeksi >29 kg/m) sıkça rastlanabilen bir başka risk faktörüdür (101).

Bu çalışmada bir hasta oral kontraseptif kullanmaya bağlı ve altı hasta da obezite nedeniyle emboli atağı geçirmişti. Hastaların hiçbiri hormon replasman tedavisi almıyordu.

İmmobilite başta olmak üzere konjestif kalp yetmezliği, sigara içimi, ileri yaş ve kortikosteroid kullanımı; KOAH'lı hastalarda PTE riskini artırmaktadır (105). ERS raporunda postmortem çalışmalarda KOAH'lı hastalarda akciğer embolisi sıklığının sanıldığından daha fazla (%28-51) olduğu bildirilmektedir (106). Çalışmada olguların % 25.4'ünde komorbid hastalık olarak KOAH mevcuttu.

Neoplastik hastalıkların erken dönemlerinde görülen hiperkoagülabilitate nedeniyle bu olgularda emboli riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Üç yüz olguluk bir çalışmada olguların %6'sında kanser saptandığı ve kanser yerleşiminin en sık gastrointestinal sistem olduğu, bunu solunum ve genito üriner sistemin izlediği belirtilmektedir (48).

Yapılan bu çalışmada literatürle uyumlu olarak hastaların %5.6 sında malignite mevcuttu. Kanser yerleşimi en sık solunum sistemi kaynaklı idi. Bunu, eşit oranlarda genito üriner sistem ve gastrointestinal sistem takip ediyordu.

Nordstrom ve arkadaşları (107) VTE ile başvuran hastaları içeren çalışmalarında, vakaların %14'ünde venöz trombozis öyküsü saptamışlar ve önceki trombozisin bir risk faktörü olduğunu kuvvetli verilerle desteklemişlerdir. Bu çalışmada %7.6 hastada önceden geçirilmiş VTE hikayesi mevcuttu. Bu oranın düşük olması, çalışmadaki hastaların önceki VTE ataklarının farkında olmamalarından veya dosya kayıtlarına yansımamasından kaynaklanabilir.

Kahn ve arkadaşları (108) yaptıkları çalışmada VTE için sigara içiciliğini bir risk faktörü olarak gösterememişlerdir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda obezite, hipertansiyon ve sigara içiciliğinin VTE için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (109).

Yapılan çalışmada hastaların %11.7'si halen sigara içmekteydi. Olguların %25.9'unda hipertansiyon ve %2.7'sinde obezite bulunmaktaydı.

Behçet hastalığında pulmoner arterlerde oluşan vaskülitte bağlı tromboemboli geliştiği düşünülmektedir. Moğulkoç ve ark (110) literatürdeki Behçet hastalığına bağlı intrakardiyak trombüsü olan 25 olgunun 13'ünde (%52) pulmoner tromboemboli, 5'inde (%20) pulmoner tutulum görüldüğünü bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada olguların %0.9'unda Behçet hastalığı mevcuttu. Bu olgularda intrakardiyak trombüs tespit edilmemişti.

Yapılan bir çalışmada SLE'li antifosfolipid antikoru pozitif olgularda trombozsis sıklığı %42 iken, negatif olanlarda bu oran %13 olarak saptanmıştır (34). Bu çalışmada ise SLE'li hastalar antifosfolipid antikoru negatif olan hastalardı.

Kalıtsal trombofili; ailede trombüs öyküsü, tekrarlayan trombüs, 40 yaşından küçük olan olgular, idiyopatik venöz trombozlu olgular, sağlıklı bireyler için önemsiz olan provokasyonlardan sonra oluşan trombozlar (uzun yolculuklar, hamilelik, oral kontraseptif alımı), arteriyel ve venöz tromboz birlikteliği, nadir olması beklenen bölgelerde saptanan trombozlar, warfarine bağlı cilt nekrozları varlığı, antikoagülan tedaviye dirençli olgular ve gezici yüzeysel tromboflebit varlığında araştırılması önerilmektedir (38).

Bu çalışmada dosyalarda aile hikayeleri bulunamamıştı. Tekrarlayan trombüsü, idiyopatik venöz trombüsü, sağlıklı bireyler için önemsiz provokasyonlardan sonra oluşan trombüsü olan, arteriyel ve venöz tromboz birlikteliği bulunan veya 40 yaşından küçük olan hastaların hepsi trombofili açısından incelenmemişti. Nadir olması beklenen bölgelerde saptanan trombozu, warfarine bağlı cilt nekrozu, antikoagülan tedaviye dirençli veya gezici yüzeysel tromboflebiti olan olgu yoktu.

Bu çalışmada genetik risk faktörü olan hastaların sadece %48.1'i kırk yaşın altındaydı. Genetik risk faktörü taşıyan hastaların yaş ortalaması 50 ± 15.1 yıl idi. Genetik risk faktörleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ATIII eksikliği olan hastalar ATIII yönünden normal olan hastalara göre yaş ortalaması daha yüksekti ($p=0.01$). Diğer genetik risk faktörleri için ise genetik riski taşıyanlarla taşımayanların yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Bu çalışmada hastaların %20.5'inde pulmoner tromboemboli, edinsel bir risk faktörü olmadan idyopatik olarak ortaya çıkmıştı.

Hastaların %0.9'unda (iki hasta) arteriyel trombüs eşlik ediyordu. Bu hastaların biri Behçet hastalığı tanısıyla takip ediliyordu.

Uzun yolculuk sonrası PTE gelişen iki hasta mevcuttu. Bunlardan biri genetik risk faktörü olarak FVL heterozigot formunu taşımaktaydı. Diğer hasta ise genetik açıdan incelenmemişti.

Pulmoner tromboemboliye konjenital predispozisyon yaratan durumların gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, genel olarak VTE gelişenlerin üçte birinde, ailesel trombozların yarısından fazlasında görülmektedir (5). Bu çalışmada olguların tümü genetik risk faktörleri açısından incelenmemişti. Genetik risk faktörlerinin tümünün bakıldığı 25 hasta (%11.1) vardı. Bu hastaların %84'ünde en az bir genetik risk faktörü tespit edilmişken, %16'sında hiçbir genetik risk faktörü tespit edilememişti.

Aynı zamanda birden fazla trombofilik risk faktörü taşıyan olguların tek bir trombofilik risk faktörü taşıyan olgulara göre, trombozun tekrarlama riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (111). Bu çalışmada birden fazla trombofilik risk faktörü taşıyan olgularla, tek bir trombofilik risk faktörü taşıyan olgular arasında VTE tekrarı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Bunun nedeni hasta sayısının azlığıyla ilgili olabilir.

Çalışmada VTE'ye konjenital predispozan yaratan durumlar ayrı ayrı ele alındığında ATIII, PC ve PS düzeyleri normal ve düşük olan hastalarda VTE tekrarı açısından fark yoktu. Ayrıca FVL, PG20210A ve MTHFR açısından normal, heterozigot ve homozigot olan hastalarda VTE tekrarı açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Trombofili araştırılan kişilerde ileri testler yapılırken göz önüne alınması gereken önemli noktalar vardır. Genel bir kural olarak PC, PS ve ATIII eksiklikleri için düzey tayininden çok fonksiyonel aktivite ölçülmelidir, çünkü plazma konsantrasyonu normalken, fonksiyonel aktivite düşük olabilir (5). Bu çalışmada fonksiyonel aktivite ölçümleri dikkate alınmıştır.

ATIII eksikliği genel popülasyonun % 0.2'sinde, trombozlu hastaların ise %0.5-7.5'inde görülür (112). ATIII eksikliği, trombofilili hastaların %4-8'ini meydana getirmektedir (41, 113). Bu çalışmada ATIII düzeyine bakılan 62 hastanın %9.7'sinde ATIII eksikliği tespit edilmiştir. Ayrıca ATIII eksikliği tüm trombofilili hastaların % 10'nu oluşturmaktaydı.

ATIII eksikliği ilk VTE olayı 40 yaşından önce gelişenlerin %2-5'inden sorumlu tutulmaktadır (41,113). Bu çalışmada ATIII eksikliği olanların hiçbiri 40 yaşın altında değildi.

ATIII eksikliği saptanan bireylerin yaklaşık %65'i en az bir kere VTE atağı geçirirler. Özellikle ikinci dekatta alt ekstremitelerde DVT'larının saptanması tipiktir (114). Yapılan çalışmada ATIII eksikliği saptanan olguların hiçbirinde geçirilmiş DVT öyküsü yoktu.

ATIII eksikliği olan kadınlar oral kontraseptif kullandığında %27.5 ve gebe kaldığında ise %50-70 oranında VTE görülmektedir (41). Çalışmada gebe hastalar ATIII eksikliği yönünden incelenmemişlerdi. Oral kontraseptif kullanan bir hasta bu yönde incelenmiş fakat eksiklik tespit edilmemiştir.

ATIII eksikliğinde eşlik eden kalıtsal veya edinsel protrombotik risk faktörlerinin varlığında tromboz riski 5-20 kat artar (115). Tromboz atağında yarıya yakın olguda kolaylaştırıcı bir risk faktörü saptanmazken, kalan kısmında gebelik, travma ve cerrahi müdahale gibi risk faktörlerinden biri mevcuttur (116).

Yapılan çalışmada ATIII eksikliği saptanan hastaların üçte ikisinde kolaylaştırıcı bir risk faktörü saptanmıştır. Bu çalışmada ATIII eksikliği olanlarda saptanan kolaylaştırıcı risk faktörleri; cerrahi müdahale, geçirilmiş VTE, akciğer malignitesi ve konjestif kalp yetmezliği olarak tespit edilmiştir.

Genel popülasyonda, PC eksikliğinin görülme oranı 1/16000-36000 arasındadır. Venöz tromboembolilerin %1-5' inden sorumludur (4). PC eksikliği olanların %75' inde 60 yaşına kadar tromboembolik bir olay gözlenir (4). PC eksikliğinde prevalans genç ve tekrarlayan VTE'de %10-15'e kadar çıkmaktadır (117). Bu çalışmada PC bakılan 61 hastanın %6.6'sında PC eksikliği tespit edildi.

PC eksikliğinin 40 yaşın altında VTE geçiren hastalarda %10 olması ve VTE riskini altı kat artırması nedeniyle VTE geçiren her geenç hastada, PC düzeyine bakılmalıdır (22). Yapılan çalışmada 40 yaşın altında PC eksikliği literatürle uyumlu olarak % 10.5 bulundu.

PS eksikliği sağlıklı bireylerin %0.003-1'inde, ilk kez VTE geçirenlerin %12.3'ünde rastlanırken, kalıtsal trombofililerinde %3-13'n oluşturur (41,113). Bu alışmada PS bakılan 53 olgunun literatürle uyumlu olarak %9.4'ünde PS eksikliği tespit edildi. PS eksikliği bu çalışmada kalıtsal trombofililerin %20'sini oluşturmaktaydı.

PS eksikliği olanlarda yaşamlarının bir döneminde VTE görülme olasılığı 27 yaş öncesinde %50 iken, 50-60 yaşlarında %75-100'e ulaşmaktadır (41). Bu alışmada PS eksikliği olan beş hastanın hiçbiri 27 yaşın altında değildi. Yaşı 50'nin üzerinde olan iki hasta vardı.

PS eksikliği olan PTE'li hastaların yarısından fazlasında gebelik, şışmanlık, östrojen kullanımı ve immobilizasyon gibi predispozan bir faktörün varlığı dikkati çekmektedir (8). Yapılan alışmada PS eksikliği olan sadece bir hastada predispozan bir faktör (tekrarlayan VTE) tespit edilmiştir.

PC ve PS eksikliklerinde gerek venöz gerekse de arteriyel trombozlar görülmektedir. PS eksikliği olanlarda %25 olasılıkla arteriyel tromboz izlenebilirken PC eksikliğinde ise arteriyel tromboz sıklığı %5'in altındadır (41). Bu çalışmada arteriyel emboli iki hastada mevcuttu, ancak bu hastalar PC ve PS yönünden incelenmemişlerdi.

APCR testi fonksiyonel bir incelemedir ve FVL taranması için oldukça yol göstericidir. Çünkü FVL için yüksek oranda sensitiv ve spesifiktir. Ayrıca APCR testi, FVL'nin genetik olarak incelenmesinden daha ucuzdur (5).

Bu alışmada APC direnci saptanan olguların %87.5'inde, genetik incelemede FVL mutasyonu saptanmıştır. APCR testi normal olan hastaların %84.6'sında genetik incelemede FVL mutasyonu saptanmamıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş olup, literatürde belirtildiği gibi APCR tarama testi, FVL için oldukça yol gösterici olmuştur (p=0.001).

APCR olan kişilerde klinik çok değişkendir. Bazı durumlarda hiç tromboziz gözlemlenmezken, bazen de genç yaş grubunda şiddetli, tekrarlayan trombotik durumlar gelişebilir. İlk VTE epizodundaki hastalarda APCR prevalansı %15-40 arasındadır. Bu anormalliği taşıyan kişilerde taşımayanlara göre tekrarlayan pulmoner emboli riski anlamlı ölçüde yüksektir (118). Bu çalışmada ilk PTE atağı geçirenlerde APCR literatürle uyumlu olarak %35.3 oranında tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmada literatürden farklı olarak PTE tekrarı açısından bu anormalliği taşıyanlarla taşımayanlar arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu durum çalışmadaki hasta sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir.

FVL prevalansı genel popülasyonda %2-15 oranında değişir (118). Türkiye'deki prevalans ise %10 gibi oldukça yüksek bir düzeyde bulunmuştur (119). Turkstra ve arkadaşlarının (120) VTE'li hastalarda FVL prevalansını %24, Moerloose ve arkadaşları (121) ise %19.1 bulmuşlardır. FVL heterozigot taşıyıcılarında VTE riski geniş bir olgu kontrol çalışmasında yedi kat fazla tespit edilmiştir (122). Birçok çalışma FVL ve tromboz arasındaki ilişkiyi incelemiştir. "Physician's Health Study" çerçevesinde yapılan prospektif bir çalışmada ise VTE riski taşıyıcılarda üç kat fazla bulunmuştur (123). Homozigotlar için bu risk 80 kattır (124). FVL mutasyonuna, ilk kez VTE geçiren hastalarda %18, trombofilisi olan ailelerde ise %40'a varan oranlarda rastlanmıştır. FVL mutasyonu tüm trombofililerin %30-50'sini meydana getirmektedir (124).

Bu çalışmada FVL araştırılan 65 olgunun %21.5' inde FVL mutasyonu tespit edilmiştir. Oranın Türkiye prevalansından yüksek çıkması, bu çalışmanın genel popülasyonda değil, tromboembolili olgular üzerinde yapılmış olmasından kaynaklanmaktadır. Bu oran Turkstra ve arkadaşlarının (120) VTE'li hastalarda buldukları orana yakındır. FVL mutasyonu taşıyan hastalar bu çalışmada, tüm trombofililerin %20'sini oluşturmaktaydı.

Rosendaal ve arkadaşları (124) homozigot mutasyonun kadınlarda daha sık olarak izlendiğini bildirmişler. Yapılan diğer çalışmalarda ise FVL mutasyonunun her iki cinsiyette yaklaşık eşit oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (4,43). Bu çalışmada heterozigot taşıyıcıların altısı erkek, beşi kadın; homozigot taşıyıcıların ise biri erkek, ikisi kadın olduğundan FVL mutasyonunun her iki cinsiyette yaklaşık eşit oranlarda görüldüğü söylenebilir.

Homozigot veya heterozigot FVL mutasyonunun tromboz riskini arttırdığı bir çok çalışmada kanıtlanmış olmasına rağmen FVL mutasyonu saptanan olgularda profilaktik olarak antikoagülan tedavi verilmesi hala tartışmalıdır. Öz ve soygeçmişlerinde tromboz öyküsü olmayan FVL genotipi yönünden heterozigot olan kişilere, diğer hiperkoagülabilitate oluşturacak defekt yok ise trombozu provoke eden cerrahi girişim ve immobilizasyon gibi durumlarda profilaktik antikoagülan tedavi önerilmektedir (117,124). Öz ve soygeçmişlerinde tromboz öyküsü olmayan homozigotlarda veya hiperkoagülabilitateye neden olan iki veya daha fazla genetik defekt saptanan olgularda devamlı profilaktik antikoagülan tedavinin verilip verilmeyeceği ya da hangi durumlarda ne kadar süre ile verileceği konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Rosendaal ve arkadaşları (124) bu olgularda ömür boyu profilaksinin 80 kat artmış olan tromboz riskini belirgin derecede azaltacağını savunmaktadırlar. Ridker (123) ve Simioni (125) de çalışmalarında FVL pozitifliğinin rekürrens riskini arttırdığını ve daha uzun süreli antikoagülan ihtiyacı doğurabileceğini savunmuşlardır. Dahlback (126) ve Bauer (127) ise devamlı antikoagülan tedavinin kanama riskinden dolayı gereksiz olduğunu, risk durumlarında profilaktik tedavinin verilmesinin daha uygun olduğunu bildirmişlerdir. Hasta takibinde belki de en önemli nokta olan bu konunun açıklığa kavuşturulması için geniş kapsamlı prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Homozigot FV Leiden mutasyonuna veya kombine defekte sahip tromboz gelişen bir olguda ise ömür boyu profilaksi gereklidir (128).

Bu çalışmada FVL mutasyonu taşıyanlarda tekrarlayan VTE ataklarının taşımayanlara göre daha sık olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca heterozigot ve homozigot taşıyıcılar arasında da VTE tekrarı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). FVL heterozigot taşıyıcı olan ve tekrarlayan VTE atakları saptanan üç olgunun biri tek başına bu mutant geni taşıırken diğer ikisi MTHFR'nin heterozigot formunu da birlikte taşımaktaydı. Bu hastalardaki VTE tekrarı, kombine genetik defekt taşımalarından kaynaklanmış olabilir. Bu çalışmada, FVL mutasyonunu heterozigot taşıyan, özgeçmişinde tromboz öyküsü olmayan ve hiperkoagülabilitateye neden olacak başka bir genetik defektin eşlik etmediği hastalara, Dahlback (126) ve Bauer'in (127) önerdiği şekliyle, kısa dönem tedavi verilmiştir.

FVL mutasyonu, oral kontraseptif kullanımı, PC veya ATIII eksikliği ile birlikte olduğu zaman, trombozis riski artış göstermektedir (129).

Yapılan bu çalışmada FVL mutasyonu taşıyıcılarında PC eksikliği veya ATIII eksikliği birlikteliği saptanmamıştır. Bu, FVL mutasyonu taşıyıcılarının tamamının ATIII ve PC yönünden incelenmemiş olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca bu çalışmada oral kontraseptif kullanım hikayesi olan az sayıdaki hastaların hiçbirinde FVL mutasyonu tespit edilmemiştir.

Sadece PS eksikliği olanlarda VTE riski %19 iken, PS ve FVL'nin bir arada bulunması ile bu oran %72'lere kadar yükselmektedir (111). PS eksikliği olan ailelerde FVL mutasyon oranı %7-18 arasındadır (130). Yapılan bu çalışmada FVL mutasyonu taşıyan ve aynı zamanda PS eksikliği de tespit edilmiş hastaların oranı %22.2'lerde bulunmuştur.

FVL mutasyonuna edinilmiş veya kalıtsal trombofilik risk faktörleri eklendiğinde tromboz sıklığı ve ciddiyeti artmakta ve daha erken yaşlarda görülmektedir (131). Bu ilave risk faktörleri; MTHFR enzim defekti, PG20210A gen mutasyonu, hiperhomosisteinemi, antifosfolipid antikorları, malign hastalıklar, Behçet hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, fiziksel inaktivite, cerrahi veya hormonal değişikliklerdir (132-134).

Bu çalışmada FVL mutasyonu olan 14 hastanın sekizinde MTHFR enzim eksikliği birlikteliği tespit edilirken, hiçbirinde PG20210A gen mutasyonu tespit edilmemiştir. Diğer risk faktörlerinden, üç hastada cerrahi, birer hastada malignite ve hiperhomosisteinemi eşlik ediyordu. Behçet hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı bu hastaların hiçbirinde yoktu.

FVL mutasyonu taşıyıcılarının birinci derece akrabalarında her yıl için tromboz gelişme olasılığı %0.45'dir. 15-30 yaş grubunda bu oran %0.25 iken 60 yaş üzerinde %1.1'dir (135). İsveç'te yapılan bir aile çalışmasında; 40 yaşın altında venöz tromboz anamnezi olan 50 vakanın ailelerinden 306 birey taranmış ve homozigot FVL mutasyonu %40, heterozigot mutasyon %20 bulunarak kontrol grubuna göre (%8) anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir (136). Bu çalışmada hastaların dosyalarında aile hikayelerine ait bilgi bulunamadı. Bu durumun aile hikayesinin uygun sorgulanmamasından kaynaklandığı düşünüldü.

PG20210A mutasyonu tromboz olanların %6'sında ve normal popülasyonun %2'sinde saptanmıştır (46). Bu çalışmada PG20210A araştırılan 65 olgunun %4.6'sında heterozigot PG20210A mutasyonu tespit edilmiştir. Bugüne kadar literatürde sadece birkaç homozigot olgu bildirilmiştir (45). Bu çalışmada homozigot form hiçbir hastada bulunmamıştır. PG20210A mutasyonu tüm trombofililerin %18'ini oluşturur (41). Yapılan çalışmada PG20210A mutasyonu trombofilili hastaların %15'ini oluşturmaktaydı.

PG20210A mutasyonunun rekürren tromboembolik olaylarla ilişkisi tartışmalıdır. Lindmarker ve arkadaşları (137), 534 olguyu ilk VTE ataklarından sonra 48 ay izlemişlerdir. Taşıyıcıların rekürren olay riskinin, taşımayanlardan farksız olduğunu ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde Stefano ve arkadaşlarının (138) çalışmasında da bu mutasyonu taşıyan ve taşımayanlar arasında rekürren riski benzer bulunmuştur. Bu çalışmada protrombin gen mutasyonun heterozigot formunu taşıyan üç olgunun birinde VTE tekrarlamıştır.

Yapılan çalışmalar ile semptomatik FVL taşıyıcılarının %1-10'unun mutant PG20210A geni de taşıdığını ortaya koymuştur. Neden bu iki faktörün, özellikle de coğrafi dağılımları farklıyken, beklenenden daha sık birlikte olduğu bilinmemektedir. Her iki mutasyonu da taşıyan kişilerin, sadece birini taşıyanlara göre ilk kez tromboz geliştirmesi veya rekürren trombozu olma riski daha fazladır (20,124). Bu çalışmada PG20210A ve FVL mutasyonları birlikte saptanmamıştır.

MTHFR mutasyonunun toplumda görülme sıklığı % 12 olarak bildirilmektedir (139). Türkiye'de yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerde homozigot mutasyon oranı % 5, heterozigot mutasyon oranı ise % 35 olarak bildirilmiştir (140). MTHFR gen mutasyonu, ilk VTE atağı geçirenlerde %10 - 25 oranında görülmektedir (41). Yapılan çalışmada MTHFR geni bakılan 65 hastanın %50.8'inde mutasyon tespit edilmiştir. Mutasyonun heterozigot formu %40, homozigot formu ise %10.8 olarak saptanmıştır.

FVL, PG20210A ve MTHFR gen mutasyonları birlikteliğinin araştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. İtalya'da, Cattaneo ve arkadaşlarının (141) ilk DVT epizodu geçirenlerde FVL, PG20210A ve MTHFR gen mutasyonlarının sıklıklarını değerlendirdikleri çalışmalarında; 118 kişilik DVT'lu olgu grubunda FVL ve protrombin gen mutasyonu birlikteliği üç olguda (%3.1) saptanırken 416 kişilik

sağlıklı kontrol grubunda bu birliktelik saptanmamıştır. FVL ve MTHFR gen mutasyonu birlikteliği olgu grubunda altı kişide (%6.1), sağlıklı kontrol grubunda ise iki kişide (%0.5) belirlenmiştir. Üç mutasyonu da taşıyan olgu tespit edilmemiştir. Arjantin’de Genoud ve arkadaşları (142) 418 sağlıklı kişiyi taramışlar ve üç kişide FVL ve MTHFR gen mutasyonu birlikteliği (%0.7), iki kişide protrombin ve MTHFR gen mutasyonu birlikteliği (%0.4) belirlemişler, ancak FVL ve protrombin gen mutasyonu birlikteliği saptamamışlardır. Grossmann ve arkadaşlarının (132) DVT’lu hastalarda protrombotik risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışmalarında; FVL ve PG20210A gen mutasyonu birlikteliği 410 kişilik sağlıklı kontrol grubunda görülmezken, 300 olguluk DVT’lu grupta %3.3 oranında belirlemiştir. FVL ve MTHFR gen mutasyonu birlikteliği ise sağlıklı kontrol grubunda %0.98, DVT’lu olgu grubunda ise %5.7 oranında saptanmıştır. Salomon ve arkadaşları (143) da çalışmalarında FVL ve protrombin gen mutasyonu birlikteliğini 336 sağlıklı kontrol grubunda bir kişide (%0.29), VTE’li 162 olgunun 12’sinde (%7.4) tespit etmişlerdir. FVL ve MTHFR gen mutasyonu birlikteliği ise sağlıklı kontrol grubunda yine bir kişide (%0.29), olgu grubunda ise 10 kişide (%6.1) saptanmıştır. VTE geçiren olgu grubunda her üç mutasyonu da taşıyan üç kişi (%1.8) belirlenirken, kontrol grubunda rastlanmamıştır. Etiévant ve arkadaşları (144) da FVL ve PG20210A gen mutasyonu birlikteliğini 240 sağlıklı bireyi içeren kontrol grubunda saptamazken, 260 düşük yapmış kadında %1.92 olarak bildirmiştir. Meyer ve arkadaşları (145) DVT ve pulmoner embolili 773 hastada FVL ve protrombin gen mutasyonu birlikteliğini %1.9 olarak rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada FVL, MTHFR ve PG20210A mutasyonları bakılan 65 hasta vardı. Bu hastalarda PG20210A ve FVL birlikteliği literatürde VTE’li hastalarda %1.3 ila %7.4 arasında değişen oranlarda tespit edilmesine rağmen, yapılan çalışmada hastaların hiçbirinde bu birliktelik tespit edilmemişti. PG20210A ve MTHFR birlikteliği yukarıda belirtilen çalışmalarda tespit edilmemesine karşın bu çalışmada iki hastada (%3.0) tespit edilmişti. FVL ve MTHFR birlikteliği 8 hastada (%12.3) tespit edilmişti. Bu oran literatürde bildirilenlerden daha yüksektir.

Hiperhomosisteinemi ile ilgili olarak mutasyonların hiçbiri tam olarak tromboz riskinde artış ile ilişkilendirilmediğinden MTHFR mutasyonlarının taranması rutinde önerilmez, homosisteinin plazma düzeyi ile değerlendirilmesi önerilir (5). Bu çalışmada hastanedeki genetik laboratuvarında FVL, PG20210A ve MTHFR

genlerinin aynı kit ile birlikte çalışılmasından dolayı Homosisteinin plazma düzeyleri bakılmadan MTHFR gen incelemesi yapılmıştı. Homosistein düzeyi yüksek tespit edilen üç hastanın ikisinde aynı zamanda MTHFR enzim eksikliğinin heterozigot taşıyıcılığı olduğundan, homosistein düzeyi ile MTHFR gen incelemesinin korele olduğu söylenebilir.

Falcon ve arkadaşlarının (146) yapmış olduğu bir çalışmada; hiperhomosisteinemi 40 yaş altındaki kişilerde venöz trombozis için risk faktörü oluşturmaktadır. Bu çalışmada yedi hastada homosistein düzeyi bakılmış ve dördünde yüksek tespit edilmiştir. Bu hastaların sadece bir tanesi 40 yaşın altındaydı.

Gebelikle ilişkili VTE geçiren kadınların %30-50'sinde kalıtsal trombofilik risk faktörü saptanmıştır. Oysa gebelikleri normal seyreden gebelerin ancak %20'sinde trombofilik faktör görülmektedir (106).

Bu çalışmada gebeliğe bağlı PTE gelişen hastalar kalıtsal trombofili açısından incelenmemişlerdi. Postpartum dönemdeki üç hastanın ise sadece biri bu yönde incelenmiş ve heterozigot PG20210A ve homozigot MTHFR gen mutasyonunu içeren kombine genetik risk faktörü tespit edilmişti.

Tekrarlayan PTE, malignite, ATIII eksikliği, homozigot PC ve PS eksikliği, homozigot FVL mutasyonu veya birden fazla anomali taşıyan hastaların tedavisinin ömür boyu sürdürülmesi önerilmektedir (6). Tekrarlayan PTE'li hastalar ve birden fazla genetik risk taşıyan hastalar diğer gruba göre daha uzun süre tedavi almışlardır.

Sonuç olarak; PTE oldukça sık görülen ancak sıklıkla gözden kaçabilen mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Hastalığa etkin yaklaşım için uyumlu klinik görünüm sergileyen olgularda ayırıcı tanıda PTE'nin düşünülmesi çok önemlidir. Ancak bu şekilde tanı oranı artar, erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalite riski en aza indirilebilir. Edinsel risk faktörleri yanında, riskli hastalarda genetik faktörlerin de araştırılması, uygulanacak tedavinin süresini belirlemede yardımcı olacaktır. Hastalığın patogenezinin yönelik yapılan gen değişimi incelemelerinin yeni koruyucu tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasında önemli katkısı olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu genetik yatkınlıkların PTE patogenezindeki rolü, bu mutasyonların kimde ne şekilde taranması gerektiği ve bu kalıtsal hastalıklara sahip bireylerin ne şekilde izlenmesi gerektiği net değildir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- PTE her iki cinste de görülen en sık 5-7. dekatlar arasında olmak üzere yaş arttıkça sıklığı artan bir hastalıktır.
- En sık semptom nefes darlığı ve göğüs ağrısı, en sık fizik muayene bulgusu da takipne ve taşikardidir.
- DVT semptomları PTE için önemli bir ipucu olmasına rağmen hastaların az bir kısmında görülmektedir.
- Klinik skorlamada yüksek olasılık, PTE tanısında önemlidir.
- Hiperventilasyona bağlı hipokapni en sık kan gazı bulgusudur.
- Hipoksemi olan hastalarda ALT ve AST düzeyleri yüksek bulunmuştur.
- Fibrin yıkım ürünü olan D-Dimer olguların %96.1'inde yüksek tespit edilmiştir.
- Sağ ventrikül yüklenmesi olan hastalarda %45'inde Troponin yüksekliği tespit edilmiştir.
- KOAH'lı hastalarda hipoksi ve hipokapni varlığı PTE'yi düşündürmekle birlikte ağır KOAH'lı hastalarda hiperkapni ile birlikte olabilir.
- Akciğer grafisi bulguları altta yatan komorbid hastalığa göre değişebilmektedir.
- EKG'de en sık bulgu taşikardi ve nonspesifik ST-T değişikliğidir.
- DVT düşünülen olguların sadece %39.6'sında dopler USG'de trombüs saptanmıştır.
- Klinik olasılık yüksek olgularda, spiral toraks BT normal olsada, V/Q sintigrafisi ile PTE tanısının araştırılmasının uygun olacağı düşünüldü.
- PTE tanısı konulmasında en sık kullanılan yöntemin Spiral BT olduğu belirlendi.
- PTE tedavisi olarak akut dönemde DMAH, idame dönemde de warfarin tercih edildiği gözlemlendi.
- Submasif embolili olgularda trombolitik tedavi, antikoagülan tedaviye göre daha az tercih edilmiştir.

- Masif ve submasif embolili hastalarda mortalite, nonmasif embolili hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.
- PTE olgu sayısında yıllar içinde artma gözlenirken, mortalitede ise azalma tespit edilmiştir.
- Ölüm oranı, yaşlı hastalarda ve kronik kardiyopulmoner hastalığı olanlarda daha yüksek bulunmuştur.
- Hastaların PTE'ye zemin hazırlayan en önemli edinsel risk faktörlerinin ileri yaş ve son zamanlarda geçirilmiş operasyon olduğu gözlemlendi.
- DVT'li hastalardaki risk faktörü dağılımında da yine en önemli faktörün ileri yaş olduğu tespit edildi.
- İki trombofilik risk faktörü taşıyan olgularla tek bir trombofilik risk faktörü taşıyan olgular arasında VTE tekrarı açısından fark tespit edilmemiştir.
- ATIII eksikliği %9.7, PC eksikliği %6.6, PS eksikliği %9.4, APC rezistansı %35.3 oranında tespit edilmiştir.
- FVL heterozigot formu %16.9, homozigot formu %4.6, MTHFR heterozigot formu %40, homozigot formu %10.8, PG20210A heterozigot formu %4.6 oranında tespit edilmiştir.
- ATIII, PC ve PS düzeyleri normal ve düşük olan hastalarda VTE tekrarı açısından fark yoktu.
- PC eksikliği olan olguların tümü 60 yaşına kadar tromboembolik bir olay geçirmişti.
- APCR testi normal olan %84.6 hastanın genetik analizinde FVL mutasyonu tespit edilmemiş olması, APCR testinin, FVL için yol gösterici olduğunu göstermiştir.
- Olguların %21.5' inde FVL mutasyonu tespit edilmiştir. FVL, bu çalışmada seçilmiş olgularda incelendiğinden, oran Türkiye'deki prevalansın üzerinde bulunmuştur.
- Genetik risk taşıyan ve taşımayan hastalar arasında semptom, fizik muayene, laboratuvar değerleri, embolinin ağırlığı ve mortalite arasında fark tespit edilmemiştir.
- Tekrarlayan PTE'li hastalar ve birden fazla genetik risk faktörü taşıyan hastalar daha uzun süre tedavi almaktaydılar.

7. KAYNAKLAR

- 1-Harold IP,Mark AK ,Alfred PF, Pulmonary thromboembolic disease. İn :Fishman AP(ed). Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. Ed: AP Fishman. Mc Graw Hill Newyork 1998; pp: 1297-1329.
- 2-Fenerty T. Fortnightly review. The diagnosis of pulmonary embolism. BMJ 1997; 314: 425-429.
- 3-Karabıyıkoglu G. Pulmoner tromboemboli. İçinde: Numanoğlu N (ed.). Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ankara: Antıp A.Ş., 1997; ss: 454-467.
- 4-Robetoyre RS, Rodgers GM. Update on selected inherited venous thrombotic disorders. Am J Hematol 2001; 68: 256-268.
- 5-Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. Hum Genet 2001; 109: 369-384.
- 6-Martinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. Thromb Haemost 2001; 86: 395-403.
- 7-Souto JC, Almasy L, Borrell M, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: The GAIT study. Genetic analysis of idiopathic thrombophilia. Am J Hum Genet 2000; 67: 1452-1459.
- 8-Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary Thrombophilia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). Williams Hematology. 6th Edition. McGraw-Hill, 2001; pp: 1551-1581.
- 9-Murin S, Marelich GP, Arroliga AC, et al. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. Am J Respir Ctıt Care Med 1998; 158: 1369-1373.
- 10-Gülhan M, Özyılmaz A, Ertürk A, ve ark. Protein S eksikliğine bağlı tekrarlayan troboemboli ve pulmoner hipertansiyon (Olgu Sunumu). Toraks Dergisi 2002; 3: 53 (PS-202).
- 11-Yıldırım M, Ardıç S, Taştan Dursun Ç, ve ark. Protein C ve S eksikliğinin birlikte olduğu bir pulmoner tromboemboli olgusu. Toraks Dergisi 2002; 3: 64 (PS-248).
- 12-Goldhaber SZ. Pulmonary embolism . N Eng J Med. 1998; 339: 93-104.

- 13-**Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Task force report . Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2000; 21:1301-1336.
- 14-**Metintaş S. Venöz trombüs ve pulmoner tromboemboli epidemiyolojisi. İçinde: Metintaş M. (ed). Pulmoner Tromboemboli. ASD Toraks Yayınları, Eskişehir 2001; ss: 3-20.
- 15-**Işıksoy S. Normal hemostazis ve venöz trombüs oluşumu. İçinde: Metintaş M, (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları, 2001; ss: 43-63.
- 16-**Guyton AC, Hall JE (Çeviren: Çavuşoğlu HN, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ). Tıbbi Fizyoloji. 9. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1996; ss: 463-469.
- 17-**Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. Eleventh edition. Lippincot Williams 2004; pp: 677-715.
- 18-**Fainoi EM, Franchi F, Asti D, et al. Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: Interference in a protein S functional assay. Thromb Haemost 1993; 70: 1067-1071.
- 19-**JGG Ledingham , DJ Weatherall. Pulmonary embolism. In Weatherall DJ eds. Oxford Textbook of Medicine. Oxford Medical Publications 1996; p: 2522.
- 20-**Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, at al. Clinical epidemiology of venous thrombo-embolic disease. Results of a French multicentre registry. Eur Heart J 1997; 18: 685-691.
- 21-**Kniffin WD, Baron J Barrett J, Birkmeyer JD et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. Arch Intern Med 1994;154: 861-866.
- 22-**Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC, et al. Pulmonary embolism: Pulmonary vascular disorders, vasculities, and hemorrhage. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, eds. Comprehensive respiratory medicine. Philadelphia: Mosby, 1999; pp: 1-12.
- 23-**Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. The prevalence of risk factors ifor venous thromboembolism among hospital patients. Arch Intern Med 1992; 152: 1660-1664.
- 24-**Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The lon-tern clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996; 125: 1-7.
- 25-**Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low dose heparine with low molecular weight heparin as pophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med 1996; 335: 701-707.

- 26-**Task force on pulmonary embolism, European society of cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21:1301-1336.
- 27-**Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 27: 769-774.
- 28-**Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 108-113.
- 29-**World health organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582-1588.
- 30-**Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-696.
- 31-**Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078-3083.
- 32-**Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 286-294.
- 33-** I. Gulmez, H. M. Demirbas, H. Buyukoglan, et al. Venous thromboembolism in COPD exacerbation *Eur Respir J* 2006; 28(Suppl): s178.
- 34-**Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in the systemic lupus erythematosus (SLE) and in non SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-698.
- 35-**Ondi-Ros J, Perez- Pema P, Monasterio J. Clinical and therapeutic aspects associated to phospholipid binding antibodies (lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies) *Haemostasis* 1994; 24: 165-174.
- 36-**De Groot PG, Horkbach DA, Derksen RHWM. Protein C and other cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies: relation to the pathogenesis of thrombosis. *Lupus* 1996; 5: 488-493.
- 37-**De Stefano V, Finazzi G, Mannucci G. Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996; 87: 3531-3544.
- 38-**Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. *Williams Obstetrics*. 21th edition. McGRAW-HILL, 2001; 584-588.

- 39-**Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic diseases: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997;127: 895-903.
- 40-**Gürgey A. Tromboz Katkı Dergisi 2001; 22: 170-217.
- 41-**Deitcher SR, Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al (eds), Lippincott Williams Wilkins, 11 edition, Philadelphia 2004; pp: 1713-1758.
- 42-**Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 601-609.
- 43-**Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterised by poor anticoagulants response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Natl Acad Sci* 1993; 90: 1004-1008.
- 44-**Greengard JS, Sun X, Xu X, et al. Activated protein C resistance caused by Arg506Gln mutation in factor Va. *Lancet* 1994;343:1361-1367.
- 45-**Nguyen A. Prothrombin G20210A polymorphism and thrombophilia. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 595-604.
- 46-**Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variations in the 3' untranslated region of prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-3703.
- 47-**Manganelli D, Palla A, et al. The clinical features of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107 (Suppl): 25S-32S.
- 48-**Guintini C, Di Ricco G, Marini C et al. *Epidemiology*. *Chest* 1995; 107:3-9.
- 49-**Riedel M. Venous Thromboembolic Disease. Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart* 2001; 85: 229-240.
- 50-**Timuralp B. Pulmoner tromboembolide, kardiovasküler sistemde gelişen patofizyolojik değişiklikler. *Metintaş M. Pulmoner tromboemboli*. 2001; ss: 73-83.
- 51-**Khan GM, Palmer LB. Pulmonary embolism. In: Khan GM, Lynch JP eds. *Pulmonary Diseases Diagnosis and Therapy*. Baltimore: Williams and Wilkins 1997; pp: 585-601.
- 52-**Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-Dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
- 53-**B. Ozdemir Genc, I. Gulmez, R. Demir, et al. The significance of NT-proBNP

value pulmonary tromboembolism in early mortality Eur Respir J 2006; 28 (Suppl): s365.

54-Ginsberg JS, Brill Edwards PA, Demers C, D-Dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Chest 1993; 104: 1679-1684.

55-Perrier A, Desmarais C, Goehring C, et al. D-Dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 492-496.

56-Erturan S, Öngen G, Küçükusta AR, ve ark. Tromboembolik akciğer hastalığında arter kan gazlarının duyarlılığı. Solunum 1991; 16: 748-751.

57-Hughes D, Talwar S, Squire IB, et al. An immunoluminometric assay for N-terminal pro-brain natriuretic peptide: development of a test for left ventricular dysfunction. Clin Sci (Lond) 1999; 96: 373-380.

58-Stein PD, Terrin ML. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac pulmonary disease. Chest 1991; 100: 598-603.

59-Kelly MA, Carson JL ve ark. Diagnosing pulmonary embolism: New facts and strategies. Ann Intern Med 1991; 114: 300-306.

60-The PIOPED investigators. The value of ventilation / perfusion scan in acute pulmonary embolism. JAMA 1990; 263 : 2753-2759.

61-Kucher N, Golhaber SZ. Recent advances in the diagnosis and treatment of pulmonary thromboembolism. ACC Current Journal Review 2003; 12:28-32.

62-Samuel Z, Goldhaber SZ, Multislice computed tomography for pulmonary embolism a technological marvel. N Engl J Med 2005 352; 17: 1812-1814.

63-Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. American Thoracic Society Consensus statement and Clinical Practice Guidelines. Am J Crit Care Med 1999; 160: 1043-1066.

64-Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. Arch Bronconeumol 2004; 40:580-594.

65-Casper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Heart 1997; 77: 346-349.

66-Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Braunwald E, ed. Heart Diseases. 5th edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1997; pp: 1582-1603.

67-Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. Chest 2000; 119(Suppl): s22-s38.

- 68-**Weitz J, Hirsh J. New anticoagulant drugs. *Chest* 2001 ;119 (suppl): s95-s107.
- 69-**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: 409-415.
- 70-**Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood* 2000; 96:3329-3333.
- 71-**Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, et al. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol* 2000; 111: 1233-1239.
- 72-**Daisley H, Path DM. Pulmonary embolism :a cause of death .*W I Med J* 1990; 39: 86-89.
- 73-**Wicky J, et al. *arch Intern Med*, 2001; 161:763-771.
- 74-**Stein PD, Hsiu ling H, Afzal A: Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital. *Chest* 1999; 116: 909-913.
- 75-**Bartın S, Karabıyıklıoğlu G, Enacar N: Son 10 yılda kliniğimizde izlenen pulmoner embolili olgulardaki klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks.*1991; 39: 239-245.
- 76-**Atıkcın Ő, Atalay F, Turgut D, et al. Pulmoner tromboemboli: 42 olgunun retrospektif değerlendirilmesi *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 87-93.
- 77-**Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112: 974-979.
- 78-**Perrier A. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A single disease entity with different risk factors. *Chest* 2000; 118: 1234-1236.
- 79-**Goldhaber SZ ,Visani L. De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international Cooparative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
- 80-**Arseven O. *Türk Toraks Derneği Okulu* 2007; ss: 156-174.
- 81-**Goldhaber SZ. Hennekens CH, Evans DH, et al. Factors associated with an antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982;73:822-826.
- 82-**Shimizu Y, Nagaya N, Satoh T, et al. Serum uric acid level increases in proportion to the severity of pulmonary thromboembolism. *Circ J* 2002; 66: 571-581.

- 83-**Stein PD, Goldhaber SZ, Hary JW. Alveolo-arterial oxygen gradient in the assesment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 139-143.
- 84-**Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, et al. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute Pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1475–1478.
- 85-**Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponinT in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.
- 86-**John G, Lutz E, Beckert L. ECG score predicts those with the greatest percentage of perfusion defects due to acute pulmonary thromboembolic disease. *Chest* 2004; 125: 1651-1656.
- 87-**Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of Pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.
- 88-** Oflaz H, Dereli Ş, Çakan A ve ark. Pulmoner emboli olgularımızın analizi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 1998; 12: 40-44.
- 89-**Oudkerk M, Beek ERJ, Cate JW. Pulmonary embolism. Vienne: Blackwell Science, 1999; p: 37.
- 90-**Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, et al. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000; 118: 33-38.
- 91-**Karabulut N. Akut pulmoner emboli tanısında helikal BT. *Temel ve Girişimsel Radyoloji* 2000; 6:70-75.
- 92-**Quinlan DJ, Mc Quillan A, Eikelboom JW. Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized,controlled trials. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 175-183.
- 93-**Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003; 24: 73-91.
- 94-**Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein M, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-511.
- 95-**Carson JL, Terrin ML, Duff A, et al. Pulmonary embolism and mortality in patients with COPD. *Chest* 1996; 110: 1212-1219.

- 96-**Kıral N, Salepçi B, Özdoğan S ve ark. Klinik olarak yüksek olasılıklı pulmoner emboli olgularımızın retrospektif analizi. *Solunum hastalıkları* 2002; 13: 172-176.
- 97-**Çakmak F, Işık C, Gündoğdu C. 1987-1990 yılları arasında Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi merkezinde akciğer embolisi tanısı konan hastaların retrospektif incelenmesi. 1992; 3: 53-62.
- 98-**Karadal F, Çetinkaya E, yıldız P ve ark. Klinik olarak yüksek olasılıklı pulmoner emboli olgularında tanı. *Solunum hastalıkları* 2000; 11: 140-143.
- 99-**Huber O, Bounameaux H, Borst F, et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. *Arch Surg* 1992; 127: 310-313.
- 100-**Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*. 2000; 342: 37-49.
- 101-**Bell WR, Simon TL. Current status of pulmonary thromboembolic disease: pathophysiology, diagnosis, prevention and treatment. *Am Heart J* 1982;103:239-262.
- 102-**Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 243-259.
- 103-**McColl MD, Ramsey JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 118-138.
- 104-**Sachs BP, Brown DA, Driscoll SG, et al. Maternal mortality in Massachusetts: trends and prevention. *N Engl J Med* 1987; 316: 667-672.
- 105-**AEL Stebbing, TK Lim. A patient with acute exacerbation of COPD who did not respond to conventional treatment. *Chest* 1998; 114: 1759-1761.
- 106-**Siafakas N. M, Vermeire P, Pride N.B et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), ERS Consensus report. *Eur Respir* 1995; 8: 1398-1420.
- 107-**Nordstrom M, Lindblad B, Berqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-160.
- 108-**Jay and Kahn. Cigarette Smoking: Risk Factor for Venous Thromboembolic Disease? *Arch Intern Med*.1999; 159: 1144.
- 109-**Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for Pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642.
- 110-**Moğulkoç N, Burgess MI, Bishop PW. Intracardiac thrombus in Behçet's disease. *Chest* 2000; 118: 479-487.

- 111-Zöller B, Berntsdotter A, Garcia de Frutos P, et al.** Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995; 82: 3518-3523.
- 112-Crowther MA, Kelton JG:** Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: A qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003; 138: 128-134.
- 113-Walker ID.** Thrombophilia in pregnancy. *J Clin Pathol* 2000; 53: 573-580.
- 114-Yanada M, Kojima T, Ishiguro K, et al.** Impact of antithrombin deficiency in thrombogenesis: lipopolysaccharide and stress-induced thrombus formation in heterozygous antithrombin-deficient mice. *Blood*. 2002; 99: 2455-2458.
- 115-David D, Ribeiro S, Ferrao L, et al.** Molecular Basis of Inherited Antithrombin Deficiency in Portuguese Families: Identification of Genetic Alterations and Screening for Additional Thrombotic Risk Factors. *Am J Hematol* 2004;76:163–171.
- 116-Nachman RL, Silverstein R.** Hypercoagulable state. *Ann Intern Med* 1993; 119: 819-827.
- 117-Walker ID, Greaves M, Preston FE.** Guideline:Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-528.
- 118-Rees DC, Cox M, Clegg JB.** World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-1134.
- 119-Akar N, Akar E, Dalgin G, ve ark.** Frequency of Factor V 1691 (G-A) mutation in Turkish Population. *Thromb. Haemost* 1997; 78: 1527- 1528.
- 120-Turksta F, Karemaker R, Kuijer PM, et al.** Is the prevalence of factor V Leiden mutation in patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis really different? *Thromb Haemost* 1999 ;81:345-347.
- 121-De Moerloose P, Reber G, Perrier A, et al.** Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in unselected patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2000; 110:125-129.
- 122-Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, et al.** Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503-1506.
- 123-Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al.** Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995; 332: 912-917.

- 124-**Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504-1508.
- 125-**Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506-->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997; 336: 399-403.
- 126-**Dahlbäck B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic Factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995;85:607-614.
- 127-**Bauer KA: Hypercoagulability-anew cofactor in the protein C anticoagulant pathway. *New Eng J Med* 1994;330:566-567.
- 128-**Seligsohn U, Libertsy A. Genetic susceptibilitiy to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1222-1231.
- 129-**Tosetto A, Rodeghiero F, Martinelli I, et al. Additional genetic risk factors for venous thromboembolism in carriers of the factor V leiden mutation. *Br J Haematol* 1998; 103: 871-876.
- 130-**Öner F, Kaya A, Doğan A, Numanoğlu N. Venöz tromboembolizmde kalıtsal risk faktörleri. *Tüberküloz ve Toraks* 2003; 51: 60-69.
- 131-**Nicolaes GAF, Dahlbäck B. Factor V and thrombotic disease. Description of a Janus-Faced protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 530-538.
- 132-**Grossmann R, Schwender S, Geisen U, et al. CBS 844ins68, MTHFR TT677 and EPCR 4031ins23 genotypes in patients with deep-vein thrombosis. *Thromb Res* 2002; 107: 13-15.
- 133-**Kalafatis M, Simioni P, Tormene D, et al. Isolation and characterization of an antifactor V antibody causing activated protein C ersistance from a patient with severe thrombotic manifestations. *Blood* 2002; 99: 3985-3992.
- 134-**Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Mouzas IA, et al. Resistance to activated protein C and low levels of free protein S in Grek patients with inflamatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 190-194.
- 135-**Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1026-1033.
- 136-**Bolaman Z. Aktive Protein C direnci. XXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet sonrası eğitim kursu 26 Ekim 2002 Kemer, Antalya, ss: 59-67.

- 137-**Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb Haemost* 1999;81: 684-689.
- 138-**De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *SeminThrombHemost* 1998; 24: 367-79.
- 139-**Briet E, Broekmans AW, Engesser L. Hereditary protein S deficiency. In: Bertina RM (ed) protein C and related proteins. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1988; p: 203.
- 140-**Güleç S, Aras O, Akar E, ve ark. MTHFR gene polymorphism and risk of premature myocardial infarction. *Clinical Cardiology* 2001; 24: 281-284.
- 141-**Cattaneo M, Chantarangkul V, Taioli E, et al. The G20210A mutation of the prothrombin gene in patients with previous first episodes of deep-vein thrombosis: prevalence and association with factor V G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and plasma prothrombin levels. *Thromb Res* 1999; 93: 1-8.
- 142-**Genoud V, Castanon M, Annichino-Bizzacchi J, et al. Prevalence of three prothrombotic polymorphisms: Factor V G1691A, Factor II G20210A, Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C 677T in Argentina. *Thromb Res* 2000; 100: 127-131.
- 143-**Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism. Prevalence and risk assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 511-518.
- 144-**Reznikoff-Etiévant MF, Cayol V, Carbonne B, et al. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 1251-1254.
- 145-**Meyer G, Emmerich J, Helley D, et al. Factor V Leiden and II 20210A in patients with symptomatic pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Am J Med* 2001; 110: 12-15.
- 146-**Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1080-1083.