



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
ALEVLENMESİNDE AKCİĞER EMBOLİSİ SIKLIĞI,
MORTALİTEYE ETKİSİ**

TIPTA UZMALIK TEZİ

Dr. H.Murat DEMİRBAŞ

KAYSERİ- 2005



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
ALEVLENMESİNDE AKCİĞER EMBOLİSİ SIKLIĞI,
MORTALİTEYE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. H:MURAT DEMİRBAŞ

Danışman

Prof.Dr. İNCİ GÜLMEZ

KAYSERİ- 2005

TEŞEKKÜR

Asistanlık süresi boyunca emeği geçen ve hekimliği öğrendiğim hocalarım, başta sayın Prof. Dr. Mustafa ÖZESMİ olmak üzere, sayın Prof. Dr. Ramazan DEMİR, Prof. Dr. İnci Gülmez, Doç. Dr. F.Sema OYMAK ve Uz. Dr. Hakan BÜYÜKOĞLAN'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca yaşamımın her döneminde sabırla desteklerini, emeklerini ve güvenlerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
GRAFİK LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.1.KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA	
ALEVLENME.....	3
2.1.1.TANIM.....	4
2.1.2.ETİYOLOJİ.....	5
2.1.3.KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRME	5
2.1.4.ALEVLENMELERİN TEDAVİSİ.....	8
2.2.DERİN VEN TROMBOZU VE PULMONER TROMBOEMBOLİ....	15
2.2.1.TANIM.....	15
2.2.2.EPİDEMİYOLOJİ.....	15
2.2.3.ETİYOLOJİ.....	15
2.2.4.KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	16
2.2.5.TANI YÖNTEMLERİ.....	18
2.2.6.PULMONER TROMBOEMBOLİDE TEDAVİ.....	21
3.HASTALAR VE METOD.....	25

4.BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA	38
6.SONUÇLAR.....	54
KAYNAKLAR.....	56
TEZ ONAY SAYFASI.....	62

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKG	: Arteryel kan gazı
APCR	: Aktive protein C direnci
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ATAG	: Antikoagulan tedavi almayan grup
ATS	: Amerikan toraks derneği
ATVG	: Antikoagulan tedavi verilen grup
AT III	: Antitrombin 3
BiPAP	: Bilevel pozitif airway pressure
BTS	: İngiliz toraks derneği
CO₂	: Karbondioksit
CPAP	: Continue pozitif airway pressure
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DTPA	: Dietil triamil pentaasetik asit
DVT	: Derin ven trombozu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ELİSA	: Ensyne linked immunosolbent assays
FEV₁	: Force expiratory volüme 1. second
FVC	: Force vital capacity
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GpIIaIIIb	: Glikoprotein IIaIIIb
GpIIb	: Glikoprotein IIb
IMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
INR	: İnternational Normalized Ratio
IV	: İntravenöz
LDH	: Laktik dehidrogenaz

MAA	: Makro albumin agragate
MR	: Magnetik rezonans
NIPPV	: Noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon
NIMV	: Non invaziv mekanik ventilasyon
PA	: Posteroanterior
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PaO₂	: Parsiyel arteryel oksijen basıncı
PaCO₂	: Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı
PEF	: Peak expiratory flow
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
PT	: Protrombin zamanı
r-TPA	: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü
SaO₂	: Oksijen saturasyonu
SFT	: Solunum fonksiyon testleri
SK	: Streptokinaz
UFH	: Unfractioned heparin
UK	: Urokinaz
USG	: Ultrasonografi
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
Tc	: Teknesyum
V/P	: ventilasyon perfüzyon oranı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : KOAH alevlenme nedenleri.....	5
Tablo 2 : Evde alevlenme tedavisi	8
Tablo 3 : KOAH Alevlenmesinin Hastanede Değerlendirme veya Yatış Endikasyonları	10
Tablo 4 : KOAH Alevlenmesi Bulunan Hastanın Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Endikasyonları.....	10
Tablo 5 : Hastanede KOAH Alevlenme Tedavisi	11
Tablo 6 : NİMV için Hasta Seçim ve Dışlama kriterleri.....	13
Tablo 7 : İnvazif Mekanik Ventilasyon endikasyonları	13
Tablo 8 : KOAH Alevlenmesinde hastaneden taburcu kriterleri	14
Tablo 9 : Virchow triadı	16
Tablo 10 : Akciğer embolisi semptom ve bulguları	17
Tablo 11 : İntravenöz heparin tedavisi.....	22
Tablo 12 : Pulmoner Tromboembolide Trombolitik Tedavi.....	23
Tablo 13 : ATVG ve ATAG’lı olguların yaş ve cinse göre dağılımı	29
Tablo 14 : ATVG ve ATAG’taki hastaların semptomlarının dağılımı	30
Tablo 15 : ATVG ve ATAG’daki hastaların laboratuvar değerleri ...	31
Tablo 16 : D-Dimer ve Trombofili faktörleri değerlendirilmesi	32

Tablo 17 : Ekokardiyografi bulguları.....	32
Tablo 18 : Spiral tomografi bulguları.....	34
Tablo 19 : DVT ve veya PTE'si olan ve olmayan KOAH'lı olguların geliş şikayetleri	35
Tablo 20 : DVT / PTE olan ve olmayan KOAH'lı olguların labrotuvar değerleri.....	36

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: ATVG ve ATAG'lı olguların son bir yıl içinde yatış sıklığı.....	29
Grafik 2: ATVG ve ATAG'taki hastaların venöz doppler ultrasonografisi.....	33
Grafik 3: ATVG ve ATAG'taki olguların P/V sintigrafi bulguları.....	34
Grafik 4: Olguların mortalite süresi (ay)	37

ÖZET

Amaç: KOAH alevlenmesi etiolojisinde pulmoner tromboembolinin sıklığını tespit etmek, alevlenme ile başvuran olgulara hastanede kaldıkları süre boyunca verilen antikoagulan tedavinin bir yıllık KOAH mortalitesi üzerine etkisini araştırmaktır.

Materyal ve metod: Çalışma prospektif olarak Haziran 2001-Haziran 2003 tarihleri arasında yatarak tedavi gören peşpeşe kabul edilmiş 61 hastada yapıldı. Tam kan sayımı, solunum fonksiyon testleri, arteryel kan gazı analizleri, balgam gram boyaması, D-Dimer, protein C, protein S, Antitrombin III, Aktive protein C direnci (APCR), alt ve üst ekstremitte venöz doppler ultrasonografisi, perfüzyon-ventilasyon sintigrafisi, transtorakal ekokardiyografi, emboli protokolü ile spiral tomografi çekildi. Olgulara rastgele antikoagulan tedavi verildi. Tetkikler sırasında PTE ve/veya DVT tespit edilenler taburcu edilirken antikoagulan tedaviye devam etti. Hastalara ve yakınlarına altıncı ve 12. ay sonunda telefonla ulaşarak hayatta olup olmadıkları soruldu.

Bulgular: Antikoagulan tedavi verilen grupta (ATVG) 37, antikoagulan almayan grupta (ATAG) 24 olgu vardı. Altmış bir olgunun %68.9'u erkek, %31.1'i kadındı. Yaş ortalaması ATVG'ta 61,3 yıl \pm 8.6, ATAG'ta 59,2 \pm 7.9 yıl idi. 43 olguda sigara içme öyküsü olup, her iki grupta (sırasıyla %94, %83) nefes darlığı en sık şikayet idi. Olguların yapılan solunum fonksiyon testleri, arteryel kan gazı analizleri, D-Dimer, protein C, protein S, Antitrombin III ve APCR düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Perfüzyon –Ventilasyon sintigrafisi sonuçlarına göre ATVG’ta 27 olguda (%72,9), ATAG’ta 17 olguda (%70,8) orta veya yüksek olasılıklı emboli ile uyumlu bulgular elde edildi. Alt ve üst ekstremiteler venöz doppler incelemesinde 13 (%21,5) hastada derin ven trombozu bulundu. Emboli protokolü ile çekilen spiral akciğer tomografisinde 14 hastada pulmoner arterlerde trombüs gösterildi. Bu olguların onunda ise ana pulmoner arterlerde trombüs mevcuttu. Transtorakal ekokardiyografi ile iki olguda sağ ventriküde trombüs bulundu. Olguların tüm klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde 18’inde (%29,5) derin ven trombozu (DVT) ve/veya pulmoner tromboemboli (PTE) tespit edildi.

Bir yıllık takip sonunda ATVG’ta 27 (%64.3), ATAG’ta 10 (%52.6) olgunun öldüğü tespit edildi ($P>0.05$). Bir yıllık takip sonunda iki grup arasında mortalite bakımından istatistiksel açıdan bir fark bulunamadı($p<0.053$).

DVT ve/veya PTE tespit edilen 18 olgunun 3’ü (%16.6), DVT ve/veya PTE tespit edilmeyen 43 olgunun ise 21’i (%48.8) bir yıl sonunda hayatta idi ($p< 0.02$).

Sonuç: Çalışmamızda 61 KOAH alevlenmeli olgunun %29.5’inde DVT ve/veya PTE tespit edildi. Bir yıllık mortalite takipleri sonunda hangi nedenle olursa olsun alevlenmeyle başvuran KOAH’lı olgularda hastanede kaldıkları süre boyunca antikoagüle edilmenin mortaliteye katkı sağlamadığı görüldü ($p<0.053$). KOAH alevlenmesi ile yatırılıp nedeni DVT ve/veya PTE tespit edilen KOAH’lı olguların ise antikoagüle edilmesine rağmen yaşam süresinin daha kısa olduğu gözlemlendi ($p<0.02$). KOAH’lı hastaların immobil, polisitemik, hipoksemik olması, sağ kalp yetmezliğinin mevcut ve KOAH’a bağlı damar yatağında vaskülit varlığı bu olgularda DVT ve/veya PTE gelişmesinde önemli risk faktörleridir. Bu nedenle özellikle nefes darlığı nedeniyle başvuran KOAH olgularında PTE araştırılmalıdır. Ancak alevlenme nedeni PTE olan olguların mortalitesinin yüksek olacağı göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: KOAH alevlenme, pulmoner tromboemboli, mortalite

THE FREQUENCY OF PULMONARY THROMBOEMBOLISM IN EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD), THE EFFECTS OF ON MORTALITY

ABSTRACT

Aim: To find out the frequency of pulmonary thromboembolism in the etiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to investigate the effect of anticoagulant treatment administered during hospitalization on one year COPD mortality.

Material and Methods: We conducted a prospective study of a consecutive patients of 61 patients who were hospitalized between June 2001 and June 2003. Whole blood count, spirometric tests, arterial blood gas analyses, sputum gram stain, D-Dimer, Protein C, protein S, antithrombin III, Activated Protein C Resistance (APCR), lower and upper extremity venous doppler ultrasonography, perfusion-ventilation scintigraphy, transthoracic echocardiography and spiral CT using the pulmonary embolus protocol were obtained. Patients were prospectively randomized to anticoagulant treatment. Patients, who have had PTE or DVT at the time of diagnosis, were included in anticoagulant treatment group. Patients were asked if they were alive or not on the sixth and 12th month.

Results: Number of patients in anticoagulant treatment given group (ATGG) was 37 whereas number of patients in anticoagulant treatment restricted group (ATRG) was 24. Of sixty-one patient, %68.9 were male and %31.1 were female. Mean age was $61,3 \pm 8.6$ years in ATGG and $59,2 \pm 7.9$ years in ATRG. 43 patients had a history of cigarette smoking, and the most common complaint for both groups (94%, 83% respectively) was dyspnea.

There were no statistically significant differences in spirometric tests, arterial blood gas analyses, D-Dimer, Protein C, protein S, antithrombin III and Activated Protein C Resistance (APCR) levels between these 2 groups ($p>0.05$).

Perfusion-ventilation scintigraphy results indicated a moderate or a high probability of PE in 27 patients (%72,9) in ATGG and in 17 patients (%70,8) in ATRG. Deep vein thrombosis is diagnosed in 13 patients (%29,5) by lower and upper extremity venous doppler ultrasonography. Spiral CT using the pulmonary embolus protocol detected pulmonary arterial thrombus in 14 patients. Ten of these 14 patients had thrombus in main pulmonary arteries. Transthoracic echocardiography revealed a ventricular thrombus in two patients. Deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary thromboembolism (PTE) was diagnosed in 18 (%29,5) patients when all clinical and laboratory results were taken together.

With a one year follow-up, 27 patients in ATGG (%64,3) and 10 patients in ATRG (%52,6), died($p>0.05$). At the end of one year follow-up, there were no statistically significant differences in mortality between two groups ($p<0.053$). At the end of one year follow-up, 3 of 18 patients (%16,6) with DVT and/or PTE and 21 of 43 patients (%48,8) without DVT and/or PTE, were alive($p<0.02$).

Conclusion: In our study, %29,5 of 61 patients with exacerbations of COPD were detected to have DVT and/or PTE. At the end of one year mortality follow-up, anticoagulant treatment administered to the patients with exacerbations of COPD of any etiology during their hospitalization didn't improve mortality($p<0.053$). Patients who were hospitalized with exacerbations of COPD and subsequently diagnosed also to have DVT and/or PTE had a shorter lifetime, although they have been anticagulated ($p<0.02$). These patients are immobile, polycytemic, hypoxic, have right heart failure and all have vasculitis in the vascular bed secondary to COPD, which are important risk factors for DVT and/or PTE and must be investigated as the reason of exacerbations. In our study, an increase in the mortality of cases whose exacerbations are due to PTE, is detected.

Key Words: exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary thromboembolism, mortality

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tam olarak geri dönüşsüz hava akımı kısıtlaması ile karakterize genellikle ilerleyici; zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen inflamatuvar akciğer hastalığıdır(1,2).

KOAH önemli bir kronik morbidite ve mortalite nedenidir. Sigara içilmesi KOAH için en önemli risk faktörüdür. Son yıllarda hastalığın insidansında ve mortalitesinde dünyada önemli ölçüde artış olmuştur. Günümüzde tüm dünyada ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada iken 2020 yılında üçüncü sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir(1).

KOAH'ın ilerleyici seyri sırasında hastalar yılda 1-4 kez alevlenme geçirebilir(1,2). Günlük aktivitelerin kısıtlanması, yaşam kalitesinin bozulması, alevlenmelerde oluşan solunum yetmezliği ve hastanın yoğun bakımda kalması, erken yaşta ölüm yada iş gücü kaybı oluşturması nedeniyle sosyoekonomik yönden toplum için ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturur. Alevlenmelerin bir çoğu hafif düzeyde olup hastane dışında tedavi edilebilirken, bazı ataklar hastane, hatta yoğun bakım şartlarında tedavi gerektirir(1,2).

Alevlenme ile gelen hastanın tedavisi alevlenmenin nedeninin saptanmasıyla belirlenir. KOAH alevlenmelerinin %85-90'nın enfeksiyon olduğu gösterilmiştir(1). Enfeksiyonu kalp yetmezliği ve aritmiler, pnömotoraks, akciğer embolisi, uygunsuz oksijen kullanımı, solunum depresyonu yapan bazı ilaçlar, bazı metabolik hastalıklar,

beslenme bozukluğu, son dönem solunum yetmezliği ve ilaçları kullanmama gibi sebebler izler (1,2). Alevlenme nedeni ne olursa olsun hastalığın morbidite ve mortalitesini artırır.

KOAH'lı hastalarda yapılan otopsi çalışmaları sonucunda KOAH alevlenmesinde akciğer embolisinin (PTE) etiyolojik bir neden olduğu gösterilmiştir(3). PTE; KOAH'lı hastalarda solunum yetmezliğine ve klinik durumun bozulmasına yol açan nedenlerden birisi olup tanısı güçtür(4). KOAH'ta PTE riskini başta immobilitate olmak üzere kalp yetmezliği, ileri yaş, kortikosteroid kullanımı, polisitemi, pulmoner arterlerde oluşan nötrofilik enflamasyon ve trombosit fonksiyon bozukluğu artırmaktadır(5-8).

Embolinin en sık saptanan kaynağı %85-95 alt ekstremitte derin ven sistemidir. KOAH'ta ayrıca, bizzat pulmoner arter ve dallarında hastalığın seyri sırasındaki enflamasyon ve vaskülitte bağlı da PTE gelişebilmektedir(9,10). KOAH'ta DVT ve PTE'ye bağlı alevlenmelerin sıklığı henüz kesin olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada amaç; kliniğimizde yatan KOAH alevlenme tanısı ile yatan olgularda derin ven trombozu (DVT) ve/veya PTE sıklığını saptamak, hastanede yatarken verilen profilaktik kısa süreli antikoagulan tedavinin bir yıllık mortaliteye olan katkısını değerlendirmektir.

2.1-KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA ALEVLENME

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize genellikle ilerleyici;zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar akciğer hastalığıdır(1).

Tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Günlük aktivite kısıtlaması ve sosyoekonomik yük oluşturması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Günümüzde KOAH dünyada en sık görülen ölüm nedenleri içinde dördüncü sırada yer almaktadır(1). Dünya üzerindeki 600 milyon KOAH'lı hastanın her yıl 2.5 milyonu ölmekte, önümüzdeki yıllarda bu rakamın daha da artması beklenmektedir. Türkiye'de 2.5-3 milyon KOAH'lı hastanın bulunduğu tahmin edilmektedir. Toraks Derneği Rehberine göre;1997 Sağlık Bakanlığı verilerinden her yıl KOAH'lı hastaların 127 bininin hastanelere yatırıldığı, 1500'ünün hastanelerde öldüğü anlaşılmaktadır(2). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre de hastalık prevalansı tüm dünyada erkeklerde binde 9.3, kadınlarda binde 7.3'tür(1). Ülkemizde sağlıklı veriler olmamasına karşın Kayseri'den yapılan bir çalışmada KOAH prevalansı %13.5 (erkeklerde %17.8, kadınlarda %10) olarak bildirilmiştir(11).

2.1.1.KOAH ALEVLENMESİ TANIMI

KOAH alevlenmesi; stabil KOAH'lı bir olguda nefes darlığında artış ve günlük aktivitede azalma ile kendini gösteren, klinik tabloya balgam miktarında artış, renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme, ateş ve/veya mental fonksiyonlarda bozulmanın da eklenebildiği akut ve epizodik bir kötüleşme dönemi şeklinde ifade edilebilir(2).

İngiliz Toraks Derneği (BTS) atakta en belirgin şikayetlerin; balgam hacmi ve/veya pürülansında artma, nefes darlığında artma ve/veya hışıltı, göğüste tutukluk hissi ve sıvı retansiyonu olduğunu bildirmiştir(12).

Amerikan Toraks Derneği (ATS)'nin atak tanımı ise hastanın durumundaki ve şikayetlerindeki ağırlaşmanın stabil dönemdeki günlük değişimlerden çok daha belirgin ve akut başlangıçlı olması durumudur(13).

KOAH hastalarında yılda yaklaşık 1-4 kez alevlenme görülebilir(1,2). KOAH alevlenmelerin takibi ve tedavisi; şiddetine ve ağırlığına göre evde, sağlık ocağında, acil serviste, hastane ve gerekirse yoğun bakım ünitelerinde yapılabilir(2,14).

KOAH'da hastaneye yatacak kadar ağır alevlenmelerde hastane ve bir yıllık mortalite sırasıyla %8-11 ve %22-43 kadardır(15,16).

Alevlenmenin sınıflandırılması hastalığın şiddeti ile yakından ilişkilidir.

Hafif şiddette alevlenme: Hastanın artan tedavi ihtiyacını kendi alışık ortamında karşıladığı ataktır. Alevlenmelerin büyük bir kısmı bu şekildedir.

Orta şiddette alevlenme: Hastanın artan tedavi ihtiyacı için ayaktan tedavi ünitelerine baş vurduğu ataktır.

Ağır şiddette alevlenme: Hasta veya yakınının hastalığındaki belirgin ve/veya hızlı bozulmayı fark ettiği, hastane ve gerekirse yoğun bakımda tedavisini gerektiren ataktır(17).

İleri derecede KOAH'da solunum fonksiyonlarında minimal bir bozulma şiddetli alevlenme gibi yorumlanabilir. Buna karşılık hafif dereceli KOAH'da ciddi fonksiyonel bozulma bile algılanmayabilir (17,18).

2.1.2.Etiyoloji

Stabil bir KOAH'ta alevlenme nedenleri Tablo-1'de verilmiştir (1,2).

Tablo:1 KOAH alevlenme nedenleri
Trakeobronşiyal sistem enfeksiyonu
Pnömoni
Sağ ve sol kalp yetmezliği veya aritmiler
Pulmoner emboli (immobilite, polisitemi,korpulmonale varlığı)
Spontan pnömotoraks
Oksijenin uygunsuz kullanımı
İlaçlar (hipnotik,sedatif,diüretik,vb)
Metabolik hastalıklar (diyabet,elektrolit bozukluğu,vb)
Beslenme bozukluğu
Son dönem solunum hastalığı (solunum kasları yorgunluğu, vb)
Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama, vb)
İlaçları kullanmama

KOAH alevlenmelerinin yaklaşık %80'i enfeksiyondan ileri gelmektedir. Bu enfeksiyonların %40-50'si bakteri, %30-40'ı virus ve %5-10'u atipik bakteriler nedeniyle olmaktadır. Olguların %10-20'sinde birden fazla mikroorganizma ile enfeksiyon görülmektedir(19,20).

2.1.3.Klinik ve Laboratuvar değerlendirme

KOAH alevlenmesinde hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi iki temele göre yapılır.

- A. Öykü ve fizik muayene bulguları
- B. Laboratuvar incelemeleri

2.1.3.A. Öykü ve Fizik Muayene

Hastanın stabil dönemde günlük yaşam aktivitelerinin temel alınması esastır. Daha önce alevlenme geçirip geçirmediği ve evde uzun süreli oksijen tedavisi alıp almadığı sorulur. Son aldığı tedavi, uyku düzeni, yemek alışkanlığı ve aktiviteleri sorgulanmalıdır. Şikayetlerin süresi ve ilerleyişi, öksürük, balgam miktarı ve rengi, nefes darlığı ve aktivite kısıtlanması alevlenmenin ağırlığı hakkında faydalı olur. Nefes darlığı istirahatta olduğunda, hasta konuşurken cümle kuramıyor veya uyarılara karşı yeterli yanıt vermiyorsa ağır alevlenme düşünülmelidir(17).

KOAH alevlenmesinde takipne, yardımcı solunum kasları kullanımı, paradoksal göğüs duvarı hareketi, siyanoz, hemodinamik bozukluk ve korpulmonale bulguları alevlenmenin şiddetini gösteren bulgulardır. Raller veya ronküsler duyulabilir. Solunum seslerinde azalma hava akımı kısıtlaması şiddeti hakkında fikir verir. Oskultasyonda kalp sesleri derinden gelebilir, aritmi ve taşikardi saptanabilir. Korpulmonale gelişen olgularda S2 sertleşmesi ve S3 gallop, pulmoner ve triküspit yetmezliğe bağlı üfürümler duyulabilir. Hemodinamik ve şuur durumu bozukluğu, kalp ve solunum durması, yaşamı sınırlayıcı ağır atak anlamına gelmektedir. Bu hastaların yoğun bakım ünitesine alınması gereklidir.

2.1.3.B. Laboratuvar Testler

2.1.3.B.1. Solunum Fonksiyon Testleri

KOAH'da genel olarak solunum fonksiyon testleri (SFT) tanı, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesi gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Hava yolları obstrüksiyonunu değerlendirmede en yaygın kullanılan ve uygulaması kolay olan parametre zorlu ekspiryum 1.saniye volümüdür (FEV_1). Alevlenmede hastanın basit SFT'lerini (FEV_1 ve PEF) uygun şekilde yapması güç olabilir(1,17). Alevlenmesi olan hastada SFT eski değerleri ile kıyaslanmalıdır. Daha önceden kronik ciddi obstrüksiyonu olmayan hastalarda $PEF < 100L/dk$ olması ya da $FEV_1 < 1.00 L$ olması genellikle ağır şiddette alevlenmeyi gösterir(1). FEV_1 değeri PaO_2 ile korelasyon göstermez fakat pH ve $PaCO_2$ değeri ile korelasyon göstermektedir (14,18).

2.1.3.B.2. Arter Kan Gazı Değerlendirilmesi

Hastane koşullarında KOAH alevlenmesinde gelişen solunum yetmezliğinde arteriyel kan gazı ölçümü zorunludur(1,2). KOAH'lı hastalarda en belirgin özellik hipoksemi ve bazı olgularda buna eklenen hiperkapnidir. Kan gazı değişikliğinin en önemli fizyopatolojik nedeni ventilasyon / perfüzyon (V/P) oranındaki bozulma ve alveoler hipoventilasyondur(21). Arter kanındaki karbondioksit (CO₂) düzeyi direk alveoler ventilasyonla ilgilidir. KOAH'lı hastalarda; alveoler ventilasyon, metabolizma sonucu meydana gelen CO₂ üretimini karşılayamayacak şekilde azaldığı durumlarda ve V/P oranında bozulma sonucunda hiperkapni ve respiratuar asidoz gelişir(17). KOAH'da kronik hiperkapni ve asidozun hastalığın prognozunu belirgin olarak etkilediği gösterilmiştir(15).

Prognozda önemli rol oynayan asidoz tedavide temel yaklaşımı oluşturur. Hasta oda havası solurken alınan PaO₂ < 60mmHg ve/veya SaO₂ < %90 ise solunum yetmezliğini gösterir. PaO₂ < 50 mmHg, PaCO₂ > 70 mmHg ve pH <7.30 ise hayatı tehdit eden alevlenme mevcuttur. Hastanın noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon desteği için yoğun bakıma alınması gereklidir(1,2).

2.1.3.B.3. Radyolojik yöntemler

Gerek ayırıcı tanı yönünden (kronik kalp yetmezliği, plevral sıvı) gerekse KOAH'a bağlı pnömoni, pnömotoraks gibi komplikasyonların değerlendirilmesi için akciğer grafisi gereklidir.

2.1.3.B.4. Balgam incelemesi

Stabil KOAH'ta balgam mukoid yapıdadır, hakim hücre makrofajdır (14,22). Alevlenme esnasında balgam pürülan karakter kazanır, nötrofiller hakim hale gelir. Balgam gram boyamasında mikroorganizmalar görülebilir. KOAH alevlenmelerinde rutinde balgam kültürüne gerek yoktur (2,20). Enfeksiyon tedavisine verilen uygun tedaviye rağmen yanıt yoksa balgam kültürü ve antiyobiogramı yararlı olabilir.

2.1.3.B.5. Elektrokardiyografi (EKG)

EKG; sağ ventrikül hipertrofisi, aritmiler ve iskemik olayların tanısında yardımcı olur. Bu bulgular sadece KOAH alevlenmesine özgü değildir.

2.1.3.B.6. Tam kan sayımı

Tam kan sayımı polisitemiyi (hematokrit > %55) veya kanamayı gösterebilir. Beyaz küre sayımının alevlenmede kullanımı enfeksiyon ayırıcı tanısı için yardımcı değildir. Pürülan balgam ve uygun yakınmaların varlığı antibiyotik tedavisi başlanması için yeterlidir (2,17,22).

2.1.3.B.7. Biyokimyasal testler

Alevlenmenin nedeninin elektrolit bozukluğu (hiponatremi, hipokalemi vb.), diyabet krizi veya kötü beslenme (düşük protein) olup olmadığı, metabolik asit-baz bozukluğu teşhisinde yardımcı olabilir.

2.1.4.Alevlenmelerin Tedavisi

KOAH sıklıkla ataklara ait yakınmalarla birliktelik gösterir. Alevlenme tespit edilen hastanın nasıl tedavi edileceğine karar verilirken, özellikle alevlenmenin ağırlık derecesinin belirlenmesi ilk basamaktır.

2.1.4.1. Evde Alevlenme Tedavisi

Hafif şiddetli alevlenmeler evde takip ve tedavi edilebilir. Toraks Derneği KOAH Tanı ve Tedavi Rehberi'ne (2) göre evde tedavisine karar verilen alevlenmelerin tedavi planı Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo:2 Evde alevlenme tedavisi
A) İlaç Tedavisi <ol style="list-style-type: none">1. Antibiyotik tedavisi: (nefes darlığı, balgam miktarı ve/ veya pürülansı artmışsa)2. Bronkodilatör tedavi: bir bronkodilatör ilaçla(inhale β2 agonist veya antikolinergik) tedaviye başlanır. Daha önce kullanıyorsa dozu ve sıklığı artırılır. Tedaviye yeterince yanıt alınmadığında iki ilaç kombine edilir.3. Kortikosteroid: Hastada belirgin hışıltı varsa veya tedaviye yeterince yanıt alınmadığında kısa süreli (1-2 hafta) 0.4 -0.6 mg/kg/gün prednizolon tedavisi önerilir.4. Sedatif ve hipnotik ilaçlardan kaçınılır. B) Destek Tedavisi <ol style="list-style-type: none">Hastalara balgam çıkarmaları önerilir. Bu amaçla etkin öksürmeye teşvik edilir. Yeterli sıvı almaları tavsiye edilir.Yukarıda uygulanan tedaviden 48 saat sonunda yanıt alınmazsa veya bu süre içinde kötüleşirse hastanın bir hekime veya sağlık kuruluşuna başvurması gerekir.Şikayet ve bulgular iyileşirse tedaviye aynen devam edilir.

KOAH alevlenmelerinin bakteriyel olup olmadığını ve patojenin türünü belirlemek her zaman mümkün olmayabilir. Anthonisen kriterlerine göre antibiyotik kullanılması faydalıdır (22).

Anthonisen Kriterleri:

Temel şikayetler:

- Nefes darlığı,
- Balgam miktarında artış
- Balgam pürülansında artış.

Yan şikayetler:

- Son beş gün içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme
- Ateş(başka bir neden olmaksızın)
- Hışıltıda artış
- Öksürükte artış
- Daha öncesine göre kalp hızı yada solunum hızında %20'lik artış

Tip 1 atak (ciddi atak): Üç temel şikayet var.

Tip 2 atak (orta atak): İki temel şikayet var.

Tip 3 atak (hafif atak): Bir temel ve bir veya daha çok yan şikayet var.

Ateş, pürülan balgam ve enfeksiyonun diğer semptom ve bulguları varsa veya Tip 1 ve 2 atakta antibiyotik mutlaka verilmelidir. Tip3 atakta antibiyotik gereksizdir. Ancak ağır ve sık tekrarlayan tüm KOAH alevlenmelerinde tedaviye antibiyotik eklenmesi tasviye edilmektedir(1,17-22).

KOAH alevlenmesinde hastanın FEV₁ değeri, beklenen FEV₁ değerinin %50'sinin altında ise, bronkodilatör tedavisine 10 gün boyunca 40 mg/gün oral prednizolon eklenmesinin faydalı olduğu bildirilmiştir(1,2). Sistemik steroidin KOAH alevlenmesinde kullanılması iyileşmeyi hızlandırmak, hastanede kalış süresini kısaltmak, akciğer fonksiyonlarını düzeltme ve erken relapsı önlemek amacıyla kullanılmaktadır (1,2,23).

Evde uzun süreli oksijen tedavisi alan hastaların alevlenmelerinde oksijen dozunu değiştirmemeleri önerilmektedir(24).

2.1.4.2. Hastanede Alevlenme Tedavisi

KOAH alevlenmesinde ölüm riski; solunumsal asidoz gelişimi, eşlik eden ciddi hastalık varlığı ve ventilatör desteği gereksinimi ile yakından ilgilidir. Zeminde ağır KOAH'ı bulunan hastalar sıklıkla hastanede hatta yoğun bakımda tedavi edilmelidir(25). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (GOLD) 1998'de hastane ve yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonları Tablo 3 ve Tablo 4'te özetlenmiştir(1).

Tablo: 3 KOAH Alevlenmesinin Hastanede Değerlendirme veya Yatış Endikasyonları* (1)

<ul style="list-style-type: none">• Semptomların yoğunluğunda belirgin artış (ani gelişen istirahatatta nefes darlığı vb.)• Zeminde ağır KOAH varlığı• Yeni fizik muayene bulgularının ortaya çıkışı (siyanoz, periferik ödem)• Alevlenmenin ilk tıbbi tedaviye yanıt vermemesi• Eşlik eden önemli hastalık varlığı• Yeni oluşan aritmiler• Tanıda kuşku• İleri yaş• Evde bakım desteğinin yetersiz olması

* GOLD 1998 raporundan alınmıştır

Tablo: 4 KOAH Alevlenmesi Bulunan Hastanın Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Endikasyonları*(1)

<ul style="list-style-type: none">• Başlangıçtaki acil tedaviye yeterli yanıt vermeyen ağır nefes darlığı• Konfüzyon, letarji, koma varlığı• Solunum kas yetmezliği (paradoks diyafragma hareketi)• Ek oksijen ve NIPPV'ye rağmen inatçı ya da kötüleşen hipoksemi ($PaO_2 < 50$ mmHg) ve/veya ağır / kötüleşen hiperkapni ($PaCO_2 > 70$mmHg) ve/veya ağır / kötüleşen solunumsal asidoz ($pH < 7.30$)

* GOLD 1998 raporundan alınmıştır

Hastanede tedavi basamaklı olmalıdır. Verilen tedavi ile ilk 30 dakikada şikayet ve bulgularda düzelme olup, $PaO_2 > 60$ mmHg olursa tedaviye devam edilir. Hasta 4 saatte bir yeniden değerlendirilir. Hayatı tehdit edici alevlenmede ise hasta hemen yoğun bakım ünitesine sevk edilmelidir.

Hastanede tedavi yaklaşımı ise Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo:5 Hastanede KOAH Alevlenme Tedavisi (2)

A. Orta-ağır alevlenmelerin hastane tedavisi

1. Şikayetlerin şiddetini tayin et, kan gazları ve akciğer grafisini değerlendir
2. Kontrollü oksijen tedavisi
3. Bronkodilatör tedavi
 - Beta-2 agonist başlanır veya mevcut tedavinin dozu ve sıklığı artırılır. Tedaviye yanıt alınamazsa her 1.5-2 saatte bir doz tekrarlanır.
 - Ek olarak ipratropiyum bromür başlanır veya mevcut tedavinin dozu ve sıklığı artırılır. 3-4 saatte bir 6-8 püskürtme veya 4-8 bir saatte 0.5mg inhalasyon solüsyonu uygulanır.
 - Şiddetli vakalarda serum düzeyi 8-12µg/ml olmasını sağlayacak teofilin dozu İV yolla verilir.

Aminofilin dozajı

- a. Daha önce teofilin kullanmayan veya klirensi etkileyecek herhangi bir durumu olmayanlarda başlangıçta 5-6 mg/kg yükleme dozu minimum 20 dakikada verilir. İdame dozu 0.5 mg/kg/saattir.
 - b. Teofilin klirensi etkileyecek bir durum olduğunda yükleme dozu 2.5 mg/kg olarak toplam 300 mg’dır. İdame dozu ise hasta semptomatik olmadığı veya serum konsantrasyonu <10 mg/ml olmadığı sürece 400 mg/günü geçmemelidir.
4. Kortikosteroidler
 - Ağır bir atakta oral veya İV yolla 0.5-1 mg/kg/gün dozunda prednizon (veya eşdeğeri) uygulanır. Tedavi İV formda oral forma geçilerek uygun sürede (1-2 hafta) azaltılarak kesilir.
 5. Antibiyotikler: Bakteriyel enfeksiyon bulguları varsa oral olarak, bazen de intravenöz yolla uygulanır.
 6. Diğer önlemler
 - Balgam viskozitesi çok fazla ise fizyoterapiyi düşün ve /veya kendi kendine balgam temizliği
 - Sıvı dengesi ve beslenme kontrol edilir.
 - KOAH ile eş zamanlı hastalık varsa tedavi edilir.
 - Profilaktik heparin tedavisi düşünülebilir.
 - Hastanın yakın izlemi

B. Hayatı tehdit eden atak tedavisi

1. Uygulanan tedaviye rağmen hasta iyileşmemişse, ancak koma, kardiyak veya solunumsal arrest yoksa (A) maddesinde belirtilen tedaviye ek olarak yüz veya burun maskesiyle CPAP veya BIPAP ile invazif olmayan mekanik ventilasyon (NIPPV) uygulanır.
2. Aşağıdaki koşullardan birisi mevcut ise (A) maddesinde belirtilen yoğun tedaviye ek olarak endotrakeal entübasyon ve invazif mekanik ventilasyon uygulanır
 - Hastada koma, kardiyak veya solunumsal arrest varsa
 - solunum hızı > 35 dakika ise B.1. madde de uygulanan tedavi yetersiz kalmışsa, PaO₂ <40 mmHg , PaCO₂ > 60mmHg, pH < 7.25 ise
 - Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetmezliği) varsa
 - Diğer komplikasyonlar (metabolik anormallikler, sepsis, pnömoni, pulmoner emboli, barotravma, yoğun plevral effüzyon) varsa
 - Yardımcı solunum kas kullanımı ve paradoks karın hareketinin eşlik ettiği şiddetli nefes darlığı varsa

* Toraks derneği KOAH tanı ve tedavi rehberi’nden alınmıştır.

KOAH alevlenmesinde genellikle şiddetli hipoksemi olduğu için tedavinin en önemli kısmını kontrollü oksijen tedavisi oluşturur. Venturi veya nazal maskelerle oksijen verilebilir. Tedavinin amacı SaO₂ değerini %90, PaO₂ değerini 60 mmHg üzerine çıkarmaktır. Oksijen tedavisi başladıktan sonra KOAH'lı hastalarda CO₂ retansiyonu ve asidoz gelişmeden yeterli oksijenizasyonun sağlandığından emin olmak için başlangıçta sık aralıklarla kan gazı kontrolü yapılmalıdır. Uygulanan tedaviye rağmen PaO₂<50 mmHg, PaCO₂ artmaya devam ederse veya pH 7.30 altına düşerse hastanın tedavisi yoğun bakımda NIMV / IMV ile sürdürülmelidir.

2.1.4.2.A. KOAH Alevlenmesinde Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

KOAH alevlenmesine bağlı solunum yetmezliğinde havayolu rezistansı ve V/P dengesizliğindeki artış hipoksemiye daha da şiddetlendirir. Diğer taraftan havayolu rezistansı intrinsik pozitif ekspirasyon sonu basıncındaki (PEEP) artış solunum kas yorgunluğuna neden olarak hiperkapniyi ve solunumsal asidozu derinleştirir. Böyle olgularda medikal tedavi (bronkodilatör, steroid, oksijen) yetersiz kalabilir ve entübasyon gerekebilir.

1980'li yılların sonunda KOAH alevlenmesine bağlı solunum yetmezliğinde kullanıma girmiş olan noninvaziv mekanik ventilasyonun (NİMV) başarı oranı %80-85 olarak bildirilmiştir(26). NİMV'nun doğru olgularda entübasyon ihtiyacını azalttığı, arter kan gazı değerlerini, vital bulguları, semptomları düzelttiği, hastanede kalış süresini kısalttığı, mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir(1). KOAH alevlenmesinde NIMV için hasta seçim ve dışlama kriterleri Tablo-6'da belirlenmiştir. Hiperkapnik solunum yetmezliğinde ekstübasyondan sonrada NİMV uygulanmaktadır(26,27).

2.1.4.2.B. KOAH Alevlenmesinde İnvaziv Mekanik Ventilasyon

KOAH alevlenmesi zemininde gelişen solunum yetmezliğinde invaziv mekanik ventilasyon gerekli olabilir(1). Son evre KOAH'lı hastalarda invaziv mekanik ventilasyon kararı, alevlenme sebebine, hastalığın ağırlığına, hastanın yada yakınlarının isteğine ve yoğun bakım ünitesi olanaklarına göre verilmelidir. İnvazif Mekanik Ventilasyon endikasyonları Tablo-7'de özetlenmiştir

Tablo: 6 NİMV için Hasta Seçim ve Dışlama kriterleri(2)
<p>Seçim Kriterleri (en az 2'si bulunmalı)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve paradoksal karın hareketleriyle birlikte orta yada ağır nefes darlığı • Orta-ağır asidoz (PH 7.30-7.35) ve hiperkapni 45-60 mmHg • Solunum sayısı > 25/dk <p>Dışlama Kriterleri (herhangi biri bulunmalıdır)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solunum arresti • Kardiyovasküler stabilitede bozukluk (hipotansiyon, aritmiler miyokard infarktüsü) • Somnolans, mental durumda bozukluk, kooperasyon bozukluğu • Yüksek aspirasyon riski, yapışkan ya da bol sekresyon • Yakın zamanda geçirilmiş fasiyal ya da gastrointestinal cerrahi • Kranyofasiyal travma, yerleşik nazofaringeal anormallikler • Aşırı şişmanlık <p>* Toraks derneği KOAH tanı ve tedavi rehberi'nden alınmıştır</p>

Tablo: 7 İnvazif Mekanik Ventilasyon endikasyonları(2)
<ul style="list-style-type: none"> •Yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve paradoksal karın hareketleriyle birlikte ağır nefes darlığı •Solunum arresti •Solunum sayısı > 35 /dk •Yaşamı tehdit eden hipoksemi (PaO₂<40mmHg) yada PaO₂/FiO₂ < 200mmHg) •Ağır asidoz (pH < 7.25) ve hiperkapni (PaCO₂ > 60mmHg) •Somnolans, mental durumun bozulması •Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok,kalp yetmezliği) •Diğer komplikasyonlar (metabolik anormallikler, sepsis, pnömoni, pulmoner emboli, barotrauma, masif plevral effüzyon) •NİMV' nin başarısız olması (ya da dışlama kriterleri, tablo 6'ya bakınız) <p>* Toraks derneği KOAH tanı ve tedavi rehberi'nden alınmıştır.</p>

2.1.4.2.DKOAHA Alevlenmesi Tedavisinde Diğer önlemler

1. Sıvı tedavisi (sıvı dengesine uygun şekilde)
2. Beslenme (vücut kitle indeksi korunmalıdır)
3. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (immobilite, polisitemi, dehidrate yada tromboemboli öyküsü)
4. Balgam temizliği (öksürüğü uyarma, postüral drenaj)

Bu önlemlerden uzlaş (ATS,BTS) raporlarında koruyucu olarak verilecek olan DMAH'de bir fikir birliği yoktur(12,13). Fakat Türk Toraks Derneği 'KOAH tanı ve tedavi rehberi'nde ve GOLD'te (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) önerilmektedir(1,2).

2.1.4.3. KAOH Alevlenmesinde Hastaneden Taburcu Etme

KOAH alevlenmesinde hastane tedavisinin ne kadar süreceği konusunda yeterli klinik bilgi yoktur. Fakat görüş birliğine varılan ve sınırlı bilgiyle desteklenen Toraks Derneği KOAH tanı ve tedavi rehberi 2000'e göre KOAH Alevlenmesinde hastaneden taburcu kriterleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo: 8 KOAH Alevlenmesinde hastaneden taburcu kriterleri(2)

- İnhalasyon β_2 -agonist tedaviye her 4 saatten daha sık ihtiyaç duyulmaz hale gelmesi
- Alevlenme öncesi yürüyebilen hastanın tedaviden sonra odanın bir başından öbür başına yürüyebilmesi
- Yemek yiyebilmesi ve nefes darlığı nedeniyle uykudan sık sık uyanmaması
- Parenteral tedavi kesildikten sonra 12-24 saat içinde klinik stabil olması
- Arteriyel kan gazlarının son 12-24 saat içinde stabil olması
- Hastanın veya hastaya evinde bakacak kişilerin ilaçları hatasız olarak kullanmayı öğrenmiş olması
- Hastanın, ailesinin ve hekimin, hastanın evde başarıyla tedavi edilebileceğinden emin olması

* Toraks derneği KOAH tanı ve tedavi rehberi'nden alınmıştır.

KOAH alevlenmesi nedeniyle taburcu edilen hastalar mutlaka 4-6 hafta içinde yeniden değerlendirilmelidir. Sigara bırakılmasının denetlenmesi, verilen ilaçların doğru kullanımı ve etkinliğinin izlenmesi ve spirometrik değişiklikler kaydedilir. Alevlenmede hipoksemi gelişmişse taburcu edilirken ve ilk kontrolde arteriyel kan gazları ile değerlendirilmeli ve gerekirse evde uzun süreli oksijen tedavisi başlanmalıdır(1,2).

2.2-DERİN VEN TROMBOZU VE PULMONER TROMBOEMBOLİ

2.2.1.Tanım

PTE; pulmoner arter veya dallarının venöz sistemde oluşan pıhtı (trombüs) tarafından tıkanması ve o bölgede kan akımının engellenmesidir(28).

Semptomatik olan pulmoner tromboemboli olgularının %30'unda derin ven trombüsü tespit edilmiştir.

2.2.2.Epidemiyoloji

PTE bugünkü bilgilerimize göre yaygın görülen, tanısı ve tedavisinde zorluk çekilen, önlenebilen ve mortalitesi yüksek olarak kabul edilen bir hastalıktır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde(ABD) PTE için her yıl yaklaşık 600.000 olgu ve 60.000 civarında insan ölümü hesaplanmaktadır(29). DVT ise yüzde 43-145 arasında değişmektedir(29,30).

Otopsi çalışmalarında da ise PTE sıklığının %2-10 arasında değiştiği bildirilmektedir(31).

Türkiye'ye ait pulmoner tromboemboli epidemiyoloji bilgileri çok yetersizdir. Sağlık Bakanlığı kayıtlarında 1975'den 1994 yılına kadar venöz tromboemboli ve PTE başlığı altında ölenlerin sayısı 115'den 386'ya ulaşmıştır(32).

2.2.3.Etiyoloji

Klinik olarak, ortaya çıkan pulmoner tromboembolilerin % 90'ı alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinden kaynaklanır(28,30). Pelvis venleri, vena cava inferior, üst ekstremiteler ve boyun venleri, vena cava superior, sağ kalp boşluklarından ve pulmoner arterlerden kaynaklanan trombüslere bağlı olarak da pulmoner emboli gelişebilir. PTE ve DVT için predispozan faktörler genelde; staz, damar duvar hasarı, koagülasyon bozuklukları "Virchow Triadi" olarak bilinen üç ana olay ile açıklanır (28,30,33-35).

Tablo-9’da DVT için predispozan faktörler gösterilmiştir.

Tablo: 9 Virchow triadı

1.Staz <ul style="list-style-type: none">• immobil olmak• Yatak istirahati• Anestezi uygulanması• Konjestif kalp yetmezliği / Korpulmonale• Geçirilmiş venöz trombus hikayesi• Yaşlılık• Şişmanlık 2.Damar duvarı hasarı <ul style="list-style-type: none">• Travmalar• Cerrahi girişim (30 dk uzun)	3.Koagülasyon bozuklukları <ul style="list-style-type: none">• Antitrombin III eksikliği• Protein C ve S eksikliği• Aktive protein C direnci (Faktör V Leiden)• Hiperhomosisteinemi• Protrombin G20210Amutasyonu• Antikardiyolipin antikoru• Gebelik• Malignite• Nefrotik sendrom• Dissemine intravasküler koagülasyon• Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri• Heparine bağlı trombositopeni• Polisitemi ve hiperviskosite• Estrojen tedavisi / oral kontraseptifler• Esansiyel trombositopeni• Nefrotik sendrom• İnflamatuvar barsak hastalığı
---	---

2.2.4.Klinik Belirti ve Bulgular

2.2.4.1.Derin ven trombozu

Akut venöz tomboz tanısı güç olan hastalıklardan birisidir. Yapılan çalışmalarda hikaye ve fizik muayenenin olguların yarısında bulunduğu saptanmıştır(28). Genellikle tek taraflı bacakta şişlik ve ağrı olabilmektedir. Muayenede ayağı dorsofleksiyona getirince baldır kaslarında ağrı veya baldır kaslarının palpasyonunda ağrı oluşmasına ‘‘Homan’s bulgusu’’denir. Yüzeysel tromboze venler el ile muayenede hissedilebilir(28).

2.2.4.2Akciğer embolisi

Akciğer embolisine ait tipik şikayet ve fizik muayene bulgusu yoktur. Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına, ilk yada tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner rezervine bağlı olarak değişir. Tablo-10’da akciğer embolisi semptom ve bulguları görülmektedir.

Tablo: 10 Akciğer embolisi semptom ve bulguları

Semptomlar	Bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Göğüs ağrısı (plöretik tipte)• Nefes darlığı• Öksürük• Hemoptizi• Korku ve endişe• Terleme• Senkop	<ul style="list-style-type: none">• Solunum hızı artışı (>20/dk)• İnspiryum sonu raller ve hışırtı• Taşikardi (<100/dk) veya taşiaritmiler• S₂ P şiddetlenmesi• Ateş (>37.8°C)• Flebit• Üfürümler(P odakta)• 4. veya 3. kalp sesi• Plevral frotman• Siyanoz• Hipotansiyon• Senkop• Paradoks arteryel emboli (inme)

Semptom ve bulgular her zaman akciğer embolisinin ağırlığını yansıtmayabilir.

Klinik bulgulara göre akciğer embolisi dört gruba ayrılır(28).

1. Akut masif akciğer embolisi
2. Submassif akciğer embolisi
3. Pulmoner infarktüs ile birlikte akciğer embolisi
4. Multiple akciğer embolisi ve kronik pulmoner hipertansiyon

2.2.4.2.A. Akut massif akciğer embolisi

Pulmoner arter sisteminin en az %50'sinin tıkanıdığı hayatı tehdit eden emboli grubudur. Genellikle trombüs iki taraflıdır. Ciddi nefes darlığı, senkop, sağ ventrikül afterloadunun ani artışına bağlı akut korpulmonale ve kardiyojenik şok gelişir. Paradoks arteryel emboli ve yaygın intravasküler koagülasyon gelişebilir. Siyanoz, apati, oligüri, ciddi takipne ve taşikardi saptanır. Pulmoner 2.ses de sertleşme, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk ve triküspit yetersizliğine bağlı üfürüm bulunabilir(28).

2.2.4.2.B. Submassif akciğer embolisi

Oldukça sık görülür (%50'ye yakın). Açıklanamayan nefes darlığı, takipne ve taşikardi atakları, bazen anksiyete ve plöretik tipte göğüs ağrısı bulunabilir. Bu grupta sistemik arteryel basınç normal olmasına karşın, sağ ventrikül fonksiyonları etkilenmiştir(28)

2.2.4.2.C. Pulmoner infarktüs

PTE'lilerin % 10'unda pulmoner infarktüs oluşur.Akut başlangıçlı ciddi plöretik göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hemoptizi ile karakterizedir. İnfarktüsle birlikte sıklıkla hemorajik plevral effüzyon gelişir (28).

2.2.4.2.D. Multiple akciğer embolisi ve kronik pulmoner hipertansiyon

Küçük trombusların neden olduğu tekrarlayan emboliler sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Sonuçta kronik pulmoner hipertansiyon gelişir. Uzun süreli nedeni açıklanamayan nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma ve pulmoner hipertansiyonu olan olgularda düşünülmelidir(28).

2.2.5.Tanı Yöntemleri

PTE'de en duyarlı tanısal yöntem klinik kuşku"dur(28,33,35). PTE tanısı için klinisyen ile birlikte radyoloji, nükleer tıp ve kardiyo"oloji gibi bölümlerin multidisipliner çalışması gerekir (28).

2.2.5.1.Kan Tetkikleri

2.2.5.1.A Tam kan sayımı ve kan biyokimyası: Lökosit sayısı normal veya hafif yükselmiş olabilir. Erken dönemde dolaşan trombosit sayısı (450.000-550.000) hafifçe artabilir(28).

PTE'de serum glutamik oksalasetik transaminaz (SGOT) normal olmasına karşın laktik dehidrogenaz'da (LDH) artış ve artmış bilirubin düzeyi triadı bulunabilir (28,36).

2.2.5.1.B. D-Dimer: Spesifik bir fibrin yıkım ürünü"dür. Yükselmiş D-Dimer serum düzeyi DVT veya PTE'de duyarlı bir test olmasına karşın özgül değildir. D-Dimer düzeyi cerrahi işlemler, travma, böbrek hastalıkları, kollojen doku hastalıkları, enfeksiyonlar ve malignitelerde de yükselmektedir. ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) veya Latex aglutinasyon yöntemleri ile ölçülür. PTE'de D-Dimer testinin ELISA yöntemiyle yapıldığında negatif prediktif değeri %95-100'dür (37,38). Latex aglutinasyon testinin duyarlılık ve özgüllüğü daha düşüktür(%83-%55) (37).

2.2.5.1.C. Arter kan gazları

Kan gazları %20 olguda normal olabilir. PTE'de hipoksemi, hipokapni ve respiratuvar alkaloz görülür. Hipoksemi oluşumunda V/P oranı bozulması yanında sağ sol şantın önemli rolü vardır. Özellikle daha önceden hiperkapnik olduğu bilinen KOAH'lı hastalarda ani gelişen nefes darlığı ataklarında pulmoner emboli tanısında normokapni veya hipokapninin saptanması emboli lehine değerlendirilebilir(39).

2.2.5.2. Elektrokardiyografi (EKG)

Pulmoner embolide en sık rastlanan bulgu supraventriküler taşikardi ve nonspesifik ST-T dalga değişiklikleridir (28,36). Sağ dal bloğu, sağ aks sapması ve P-pulmonale gözlenebilir. Sağ ventrikül yüklenme bulguları, S₁Q₃T₃ paterni ve atrial aritmiler saptanabilir(28,36).

2.2.5.3. Akciğer radyografisi

En sık fokal infiltrasyon, segmenter-subsegmenter atelektazi(lineer, plate atelektazi, Flechner çizgileri), tek-iki taraflı yüksek diyafragma, plevral efüzyon, Westermark bulgusu, sağ inen pulmoner arterde genişleme ve kardiyotorasik indekste artma yada bunların kombinasyonları görülebilir. İnfarktüs gelişirse keskin sınırlı ve tabanı plevraya dayanmış kama şeklinde "Hampton bulgusu" opasite artışı görülebilir(28,33,35).

2.2.5.4. Doppler ultrasonografi (USG)

Derin ven trombozunun gösterilmesi, PTE'nin dolaylı tanısında kullanılmaktadır. Bu amaçla ucuz, invaziv olmayan doppler ultrasonografinin semptomatik hastalarda duyarlılığı ve özgüllüğü %90-95 civarındadır.

DVT'yi göstermek için radyoaktif İyod 125 veya 123 ile işaretli fibrinojen testi, venografi, impedans pletismografi ve magnetik rezonans venografi testleri de kullanılabilir (28,35,36).

2.2.5.5. Ekokardiyografi (EKO)

PTE'yi takip eden dönemde gelişen sağ ventrikül yüklenmesini gösteren hızlı, pratik ve duyarlı bir yöntemdir. Massif ve submassif embolilerde EKO ile sağ ventrikül hipokinezisi, ve /veya dilatasyonu bulgularının saptanması acil trombolitik tedavi endikasyonunu koydurur (28,36). Transözofagiyal EKO sağ kalp ve ana pulmoner

arterlerdeki trombüsleri göstermede transtorasik EKO'ya göre daha iyidir(35). Temelde konjestif kalp yetmezliği ve KOAH gibi hastalıklar varsa EKO'nun yorumu güç olup, PTE'nin sağ ventrikül infarktüsünden ve kardiyomiyopatiden ayırımı güç olur (34).

2.2.5.6. Akciğer ventilasyon / perfüzyon (V/P) sintigrafisi

Tek başına perfüzyon sintigrafisi normal çıktığında PTE olasılığını %95-98 oranında dışlar(40). V/P sintigrafisi değerlendirilmesinde akciğer grafisi ile karşılaştırılması gerekir. Değerlendirilme aşağıdaki gibi yapılmaktadır.

1. P sintigrafisi normal ise; pratik anlamda hastada PTE yoktur.
2. P sintigrafisi anormal, V sintigrafisi bu bölgede normal ise V/P uyumsuzluğu var ve PTE olasılığı yüksektir.
3. P sintigrafisi anormal, V sintigrafisi bu bölgede anormal ise V/P uyumu var ve PTE olasılığı düşüktür.

KOAH, astım, pnömoni, bronşektazi, kalp yetmezliği, akciğer absesi, akciğer fibrozisi, plörezi, pnömotoraks ve akciğer kanserlerinde anormal perfüzyon defektleri görülebilir. Bu durumda ventilasyon sintigrafisinin kullanılması perfüzyon sintigrafisi özgüllüğünü artırabilir.

2.2.5.7. Spiral (Helikal) Bilgisayarlı akciğer tomografisi

Ana ve segmental pulmoner arterlere kadar trombüs belirlenebilir. Subsegmental arterler ve distali için güvenli değildir. Normal spiral tomografi PTE'yi ekarte edemez. Spiral BT aynı zamanda pulmoner emboliye ait parankimal hadiseleri saptamada, PTE ile ayrılması gereken diğer parankimal patolojilerin dışlanması acil kliniklerde sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Duyarlılığı %53-96 ve özgüllüğü %73-98 arasında değişmektedir (28,36,41).

Yaşlı, KOAH'lı hastada gelişen emboli şüphesi varlığında düşük veya orta olasılıklı V/P sintigrafisi , negatif doppler USG ve pozitif D-Dimer sonucu varlığında spiral tomografi yarar sağlayabilir.

2.2.5.8. Manyetik rezonans görüntüleme (MR)

Noninvaziv olması ve kontrast maddeye ihtiyaç duymaması avantajı olmasına karşın pulmoner MR görüntüleme kalp ve solunuma bağlı hareket artefaktları, karmaşık kan akımı örnekleri, akciğerlerin hava içermesi nedeniyle PTE tanısında sorunlar oluşturur. Pulmoner arter ile pelvik ve derin bacak venlerini göstermede eş zamanlı kullanılır. Pahalı, yavaş ve uygulamalarda spiral tomografiye üstünlüğünün olmaması nedeniyle tercih edilmemektedir(28).

2.2.5.9. Pulmoner anjiyografi

Pulmoner tromboemboli tanısı için altın standart incelemedir. Normal anjiyografi PTE tanısını dışlar. Çapı 3 milimetreden büyük damarlarda intralüminal dolum defekti veya damarın görüntüsünün ani kesilmesi tanı koydurucudur. İşleme bağlı komplikasyon %5 ve mortalitesi %0.5'dir(28,36). Uygulama zorluğu, birçok merkezde uygulanamaması, teknik ve değerlendirme güçlükleri nedeniyle her zaman yapılamaz.

2.2.6. Pulmoner Tromboembolide Tedavi

Tedavide amaç ölümlerle sonuçlanabilecek akut emboli ataklarını önlemek, tekrarlayan embolileri engellemek ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun oluşmamasını sağlamaktır(28,35,36). KOAH'lı hastalarda PTE'nin tedavisi farklılık göstermemektedir.

1. Medikal Tedavi

- Antikoagulan Tedavi
- Trombolitik Tedavi

2. Cerrahi Tedavi

- Pulmoner embolektomi
- Vena Kava Filtreleri

3. Destek Tedavisi

2.2.6.1. Antikoagulan Tedavi:

- Standart Heparin (unfractionated-UFH)
- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)
- Oral Antikoagulanlar

- Direk trombin inhibitörleri

2.2.6.1.A. Standart Heparin (UFH): Antitrombin-III'ün (AT-III) aktif kısmına bağlanarak başta trombin olmak üzere, faktör IIa , faktör Xa gibi pıhtılaşmayı sağlayan proteazları inaktive eder. Sadece parenteral yoldan verilebilir. İntravenöz uygulanım şekli ve dozları Tablo-11'de görülmektedir.

Tablo: 11 İntravenöz heparin tedavisi

Uygulama şekli	Başlangıç dozu	İdame dozu
Standart	5000-10000 U	1300 U/saat
Vucut ağırlığına göre	80 U/kg	18 U/kg/saat

Doz ayarlaması aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) göre yapılır. Tedavi öncesi (kontrol) ve başlangıç dozundan 4-6 saat sonra aPTT bakılır. Kontrol değerine göre 1.5-2.5 katına ulaşması hedeflenir (aPTT: 45-90 sn).

Heparine bağlı komplikasyonun olup olmadığı belirleyebilmek için düzenli trombosit sayımı yapılmalıdır. Trombositopeni, deri döküntüleri, hipersensitivite reaksiyonları, osteoporoz ve kanama heparin tedavisi alırken görülen komplikasyonlardır(28,35).

2.2.6.1.B. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH): Standart heparinden kimyasal ve enzimatik depolarizasyonla elde edilmektedir. Plazma proteinlerine, makrofaj ve endotel hücrelerine, trombositlere, osteoblastlara bağlanmaları UFH'lere göre daha azdır. Bu nedenle yan etkileri daha az görülür. Antikoagulan etkilerini faktör II ve daha çok Faktör Xa inhibisyonu yaparak gösterirler(42). Tedavi başlangıcında ve tedavinin 5. günü yapılan trombosit sayımı dışında laboratuvar takibine gerek yoktur. Kanama riski daha düşük (UFH %10, DMAH %3), osteoporoz ve heparine bağlı trombositopeni daha az görülmektedir(42,43).

2.2.6.1.C. Oral Antikoagulan Tedavi: Vitamin K'ya bağlı faktörler II, VII, IX, X ile protein C ve protein S sentezini inhibe eder. Plazmadaki koagulasyon faktörlerinin inaktive olabilmesi için zamana ihtiyaç vardır. Warfarinin antikoagulan etkisi doza bağlı olarak 2-7 gün içinde ortaya çıkar. Heparin tedavisinin etkin olduğu andan itibaren Warfarin verilmeye başlanır. Warfarin etkinliği takibi protrombin

zamanı (PT) veya İnternational Normalized Ratio (INR) ile yapılır. PT'de normalin 1,5-2 misli uzama veya INR'nin 2-3 civarında tutulması etkin antikoagulasyon sağlar. INR istenilen düzeye ulaşınca kadar heparin warfarin ile birlikte verilmeli, istenilen düzey elde edilince heparin kesilmelidir(28,36).

2.2.6.D. Direk trombin inhibitörleri: Son yıllarda warfarinden başka yeni geliştirilen ve kullanıma giren ajanlar vardır. Bunlar doğrudan trombini inaktive eden Hirudin ve rekombinan formu Lepirudin'dir. Melagatran ve Ximelagatran'da oral yolla kullanılabilen yeni antikoagulanlardır(44).

2.2.6.2. Trombolitik Tedavi:

Masif PTE tanısı olan, kullanılması için kontrendikasyon bulunmayan hastalarda uygulanır(45,46). Trombolitik ilaçlar, plazma proteini plazminojeni direk yada indirek yolla plazmine çevirirler. Plazminde hızla fibrini yıkarak pıhtı lizisini sağlar. Plazmin ayrıca fibrinojen, faktör V ve faktör VIII'e bağlanarak sistemik hipokoagulasyona yol açar. Aynı zamanda trombositlerin adezyonu ve agregasyonunda önemli rol oynayan GpIIb ve GpIIb/IIIa yüzey reseptörlerine bağlanarak trombosit disfonksiyonuna neden olurlar (45-48). Tedavide kullanılan trombolitik ilaçlar Tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo 12 Pulmoner Tromboembolide Trombolitik Tedavi

İlaç	Elde edilme şekli	Plazma yarılanma süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
Streptokinaz (SK)	C grubu β hemolitik streptokok	18 – 25	250.000 IU 30 dk	100.000 IU/saat	24 saat
Ürokinaz (UK)	İnsan idrarı, insan embiryonu, böbrek hücre kültürü	13 – 20	4.400 IU 10 dk	4.400 IU/kg/saat	12 saat
r-tpa (doku plazminojen aktivatörü)	Rekombinan DNA teknolojisi	2 - 6	gerekmiyor	50 mg /saat	2 saat

Trombolitik tedavi altında kanama korkulan bir komplikasyondur. Kanama ya damar giriş yerinden yada spontan bir şekilde gastrointestinal sistem, retroperitoneal veya intrakraniyal bölgeden kaynaklanır(46-48).

2.2.6.3.Pulmoner Embolektomi:

Pulmoner anjiyografide massif pulmoner tıkanıklık, yapılan aktif ve uygun tedaviye rağmen hemodinamik bozukluğun devamı, antikoagulan ve trombolitiğin yetersiz kalması, antikoagulan ve trombolitik tedavinin kontrendike olduğu durumlar ve yapılan 1-2 saatlik trombolitik, oksijen ve inotropik tedaviye rağmen kan basıncının 90 mmHg'nin altında kalması, saatlik idrar miktarının 20 ml.nin altında olması, PaO₂'nin 60 mmHg'nin altında olması durumlarında uygulanabilir.(28,34). Mortalitesi % 25-50'dir.

2.2.6.4. Vena Cava filtresi:

Embolinin tekrarlamasını önlemek amacı ile yapılır (49). Filtrelerin PTE'de kullanımıyla ilgili tam bir fikir birliği yoktur. Bugün için filtrelerin endike olduğu durumlar

- Antikoagulan tedavinin kontrendike olduğu DVT'lu olgular
- Antikoagulan tedaviye dirençli tekrarlayan olgular
- Emboli tekrarını tolere edemeyecek kadar massif PTE'de
- Kardiyopulmoner rezervi sınırlı olan DVT'lu olgular
- Cerrahi olarak pulmoner embolektomi yapılan olgulardır(49).

3-HASTALAR VE METOD

Çalışmaya Haziran 2001 ile Haziran 2003 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğinde KOAH alevlenme tanısı ile yatırılarak tedavi edilen hastalar alındı. Toplam 61 hasta ileriye dönük olarak incelendi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, mesleki öyküleri, yaşadığı yer, sigara öyküsü, biomass maruziyeti, hastalık yaşı, son bir yıl içinde KOAH alevlenme nedeniyle kaç kez hastanede yattığı ve evde uzun süreli oksijen tedavisi alıp almadığı sorgulandı.

Anamnez bilgisi olarak nefes darlığı, öksürük, balgam, göğüs ağrısı, hemoptizi ve ayaklarda şişlik olup olmadığı sorularak semptomları kaydedildi.

Tam kan sayımı Coultermax-M cihazı ile yapıldı. Standart olarak hazırlanmış EDTA'lı tüpe 2 cc kan alınarak merkez laboratuvarında rutin istemle çalışıldı.

Hastanın yatışında ve taburcu olmadan önce arteriyel kan gazı analizi kliniğimizde bulunan Chiron Diagnostic marka Rapidlap 248 model cihaz ile yapıldı. Hekim tarafından periferik arterden heparinle yıkanmış enjektörle alınmış kan aynı hekim tarafından çalışıldı.

D-Dimer (0-325ug/L) latex aglütünasyon yöntemiyle ve Antitrombin III (% 75-125) Databehring cihazla yapıldı. Standart olarak hazırlanmış sitratlı tüpe 2 cc kan alınarak rutin istemle hematoloji laboratuvarında çalışıldı.

Protein C (% 70-140), protein S (% 70-120) ve APCR (0,86-1,1) hematoloji laboratuvarında bulunan Stago Kompakt marka cihaz ile rutin istemle ölçüldü. Standart olarak hazırlanmış sitratlı tüpe 2 cc kan alınarak çalışıldı.

Solunum fonksiyon testleri Sensormedics marka Vmax 22C ile hasta yatışında ve taburcu olmadan hemen önce yapıldı. Deneyimli hemşire tarafından hastanın yaşı, boy ve kilo değerleri kaydedilerek oturur pozisyonda her seferinde burun mandalı takılı olarak üç kez kabul edilebilir test sonuçları alınana kadar tekrarlandı. Bu testlerden en iyi ölçümler alındı.

Perfüzyon sintigrafisi Teknesyum (Tc) 99-MAA (makro albumin agregate) kullanılarak hastanın periferik damar yolundan, Ventilasyon sintigrafisi Tc99-DTPA (Dietyl triamil pentaasetik asit) hastaya solutularak Toshiba Digital Gama Kamara GCA 602'de çekildi. Daha önce Nükleer Tıp Anabilim Dalı(ABD.) tarafından görüşülmek suretiyle alevlenme nedeniyle yatırılan KOAH hastaları bekletilmeden alındı. Sintigrafi bulguları aynı hekim tarafından diğer klinik bulguları bilmeden değerlendirildi.

Hastaların alt ve üst ekstremitte venöz doppler ultrasonografisi için Radyoloji ABD. ile görüşülerek hastanın yatışından sonraki en kısa sürede Radyoloji ABD.'da bulunan Toshiba Power Vision 6000 model 7,5 megaHerz lineer prob ile aynı radyolog tarafından yapılması sağlandı.

Spiral Akciğer Tomografisi Radyoloji ABD.'da bulunan Shimadzu 7000 XT Japan model cihaz ile kontrast madde kullanılarak emboli protokolünde çekilerek olguların venöz doppler USG'ni değerlendiren radyolog tarafından yorumlandı..

Transtorasik ekokardiyografi (EKO) Kardiyoloji ABD.'da bulunan Toshiba Sonolayer-X model ile hastaların KOAH alevlenmesi dışında kliniğini bilmeyen aynı kardiyolog tarafından yapıldı. EKO'da pulmoner arter basıncına, sağ kalp

boşluklarında trombus olup olmadığına, interventriküler septum hareketlerine, triküspit kapak kaçığına ve sol kalp fonksiyonlarına bakıldı. Hastalarda sol kalp yetmezliği EKO'da tespit edildiğinde çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen 61 hasta iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (37 olgu) hastanede kaldığı süre boyunca antikoagulan tedavi verildi (ATVG). İkinci gruba (24 olgu) antikoagulan tedavi verilmedi (ATAG). Tetkikler sonucunda derin ven trombozu (DVT) ve/veya pulmoner tromboemboli (PTE) tespit edilen her iki gruptaki toplam 18 (%29,5) olgu uzun süreli oral antikoagulan tedavi verilerek taburcu edildi. Hastalara birinci yıl sonunda telefon ile ulaşılarak hayatta olup olmadıkları soruldu. Elde edilen verilerle SPSS for Windows 10.0 ile istatistiksel analiz yapıldı. İstatistiksel değerlendirme; Student T, Chisquare (X^2) testleri ve Kaplan-Mayer survival analiz testleri kullanıldı.

4-BULGULAR

Çalışmaya Haziran 2001 ile Haziran 2003 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğine KOAH alevlenmesi tanısı ile yatırılmış rastgele 61 hasta alındı. Hastalar antikoagulan tedavi verilen ve verilmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Antikoagulan tedavi verilen gruba hastanede kaldığı süre boyunca DMAH verildi. DVT ve/veya PTE tespit edilen olgular taburcu olduktan sonra da antikoagulan tedavi almaya devam ettiler. ATAG'da emboli tanısı alma süresi 2-7 gün idi. Olgular bu süre sonunda ya DVT ve/veya PTE tanısı alarak antikoagulan tedavi ile taburcu edildi ya da antikoagulan tedavi verilmeden taburcu edildiler.

Antikoagulan tedavi verilen grupta (ATVG) 37, verilmeyen grupta 24 hasta vardı. Antikoagulan tedavi verilen ve verilmeyen grupların yaş ortalaması sırasıyla $61,3 \pm 8,6$ ve $59,2 \pm 7,9$ yıl olarak bulundu. Yaş ortalamaları yönünden iki grup arasında fark yoktu ($p>0.05$).

Tüm olguların 42'si (%68,9) erkek ve 19'u (%31,1) kadındı. Antikoagulan tedavi alan grup 25 erkek ve 12 kadın, antikoagulan tedavi almayan grup (ATAG) 17 erkek ve 7 kadın hastadan oluşmaktaydı. Her iki grupta erkek ve kadın hasta dağılımı açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

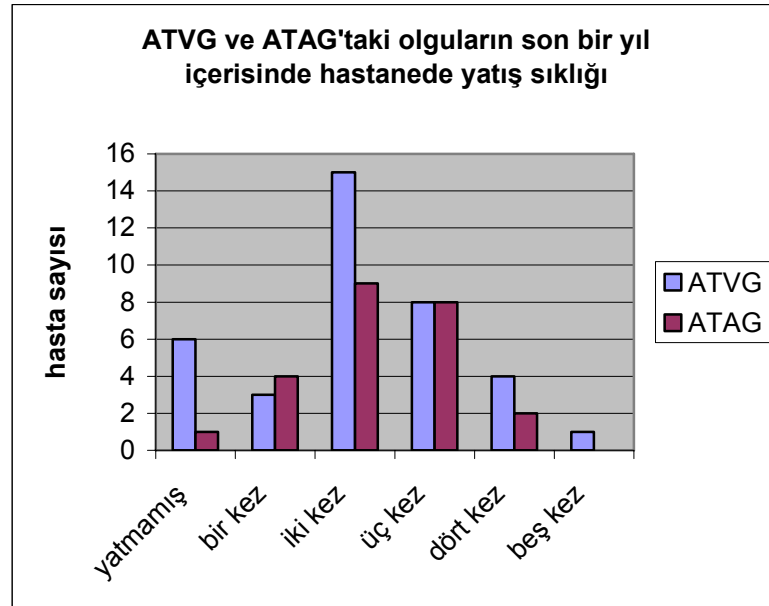
Olguların yaş ve cinse göre dağılımı Tablo-13’de gösterilmiştir.

Tablo: 13 ATVG ve ATAG’lı olguların yaş ve cinse göre dağılımı

	ATVG	ATAG	p
Yaş	61,3±8,6	59,2±7,9	p>0.05
Erkek hasta sayısı	25	17	p>0.05
Kadın hasta sayısı	12	7	p>0.05

61 olgunun 43’ünde (%70.5) sigara öyküsü vardı. Bu olgulardan 19’u (%31,1) halen sigara içerken, 24’ü (%39,3) eskiden sigara içmişti. ATVG’ta sigara içme süresi ortalama $33,4 \pm 6,2$ paket/yıl, ATAG’ta $47,9 \pm 8,9$ paket/yıl olarak bulundu ($p>0.05$). Tüm olgular değerlendirildiğinde $39,1 \pm 7,6$ paket/yıl sigara içtikler öyküsü alındı.

Tüm olgularımızın değerlendirildiğinde son bir yıl içinde ortalama 2.2 kez alevlenme nedeniyle yatırıldığı tespit edildi. Son bir yıl içinde ATVG ve ATAG’taki hastaların hastaneye yatış sıklığı Grafik-1 değerlendirildi. Olguların yatış sıklığı arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p=0.053$).



Grafik : 1 ATVG ve ATAG’lı olguların son bir yıl içinde yatış sıklığı

Olguların hastalık yaşları değerlendirildiğinde; ATVG hastaların ortalama $8,4 \pm 5,4$ (2-20) yıl, ATAG'taki hastaların $6,7 \pm 5,8$ (1-20) yıl önce KOAH teşhisi aldıkları hikayeden öğrenildi. Olguların hastalık yaşları arasında fark tespit edilemedi ($p > 0,05$).

ATVG ile ATAG'taki hastaların geliş şikayetleri Tablo-14'te kıyaslandı.

Tablo:14 ATVG ve ATAG'taki hastaların semptomlarının dağılımı

	ATVG n:37 %	ATAG n:24 %	p
Nefes darlığı	35 (% 94,6)	20 (%83,3)	$p > 0,05$
Bacakta şişlik	10 (% 27)	6 (%25)	$p > 0,05$
Öksürük	8 (%21,6)	6 (%25)	$p > 0,05$
Balgam	8 (%21,6)	4 (%16,7)	$p > 0,05$
Göğüs ağrısı	6 (%16,2)	8 (%33,3)	$p > 0,05$
Uykuya meyil	6 (%16,2)	5 (%20,8)	$p > 0,05$
Hemoptizi	1 (%2,7)	0	$p > 0,05$

Olguların alevlenme nedenleri araştırılmak üzere yapılan tetkiklerden; balgam gram boyaması ile incelemesinde ATVG'ta 14(%37,8), ATAG'ta 9(%37,5) pürülan kriter tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Tüm olgular değerlendirildiğinde %75.3 oranında pürülan kriter tespit edilmiştir.

ATVG'taki 16 (%43,2), ATAG'taki dokuz (%37,5) hasta uzun süreli oksijen tedavisi almaktaydı ($P > 0,05$). Hastaların evde oksijen kullanma süreleri kendileri ve yakınlarına sorulduğunda ATVG'taki hastaların ortalama günde $6,4 \pm 4,8$ saat, ATAG'taki $5 \pm 1,7$ saat evde oksijen kullandıkları tespit edildi($P > 0,05$).

ATVG ve ATAG'taki hastaların hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit sayısı, geliş ve çıkış solunum fonksiyon testleri, geliş ve çıkış kan gazı değerleri Tablo-15'da verilmiştir.

Tablo: 15 ATVG ve ATAG'daki hastaların labratuvar değerleri

	ATVG n: 37	ATAG n:24	P
Hemoglobin (gr/dL)	14,7±1,8	15,3±2,0	P>0,05
Hematokrit	45,6±6,2	40,3±6,9	P>0,05
Beyaz küre (mm ³)	10697±3314	15145±1592	P>0,05
Trombosit (mm ³)	253378±80732	224250±86820	P>0,05
Geliş FEV1 (%)	% 30.3±11,3	% 32.3±18,5	P>0,05
Geliş FVC (%)	% 48.6±14,5	% 40.2±17,3	P>0,05
Geliş FEV1/FVC	49±17	63±20	P<0,05
Çıkış FEV1 (%)	% 33.8±12,6	%34.8±16,2	P>0,05
Çıkış FVC (%)	% 50.5±16,2	% 43.5±15,3	P>0,05
Çıkış FEV1/FVC	54±19	64±18	P<0,05
Geliş PaO2 (mmHg)	56,9±9,5	53,5±9,3	P>0,05
Geliş PaCO2 (mmHg)	49,4±16,5	61,2±7,5	P<0,05
Geliş O2 sat	87,9±5,2	84,5±7,6	P>0,05
Çıkış PaO2 (mmHg)	64± 7,7	60,4±9,7	P>0,05
Çıkış PaCO2 (mmHg)	45,4±10,7	52,7±9,4	P<0,05
Çıkış O2 sat	91,4±2,7	90,4±4,3	P>0,05

ATVG ve ATAG' taki olguların D-Dimer, Antitrombin III (AT-III), Protein C, Protein S ve Aktive Protein C (APCR) ölçümleri yapıldı. Tablo-16'de ölçümleri patolojik sınırdan çıkan olgular incelendi.

Tablo: 16 D-Dimer ve Trombofil faktörleri değerlendirilmesi

	ATVG (n:37)		ATAG (n:24)		P Patolojik olgu sayıları arasında
	Patolojik olgu sayısı	Ortalama Değer	Patolojik olgu sayısı	Ortalama değer	
D-Dimer (0-325 ug/L)	15	523±146	4	434±122	P>0.05
Protein C (% 70-140)	4	66±8	7	64±11	p>0.05
Protein S (% 70-120)	5	67±6	6	61±8	p>0.05
AT-III (% 75-125)	1	61±9	10	63±6	p<0.001
APCR (0.86-1.1)	0		0		P>0.05

D-Dimer ölçümü DVT ve/veya PTE tespit edilen olgularda ortalama 407 ± 275 ug/L tespit edilmesine karşın edilmeyen olgularda 271 ± 162 ug/L olarak bulundu ($p<0.005$).

ATVG ve ATAG'daki olguların EKO bulguları Tablo-17'de gösterilmiştir.

Tablo:17 Ekokardiyografi bulguları

EKO bulguları	ATVG (n:37) olgu sayısı (%)	ATAG (n:24) olgu sayısı (%)	P
Normal	6 (%16,2)	4 (%16,7)	P>0.05
Triküspit yetmezliği	7 (%18,9)	4 (%16,7)	P>0.05
PHT	23 (%62,2)	15 (%62,5)	P>0.05
Ortalama PAB	45.7±23,9 mmHg	45.2±23,8 mmHg	P>0.05
Trombus	1 (% 2,7)	1 (%4,2)	P>0.05
Toplam	37 (%100)	24 (%100)	P>0.05

PHT: pulmoner hipertansiyon
PAB: pulmoner arter basıncı

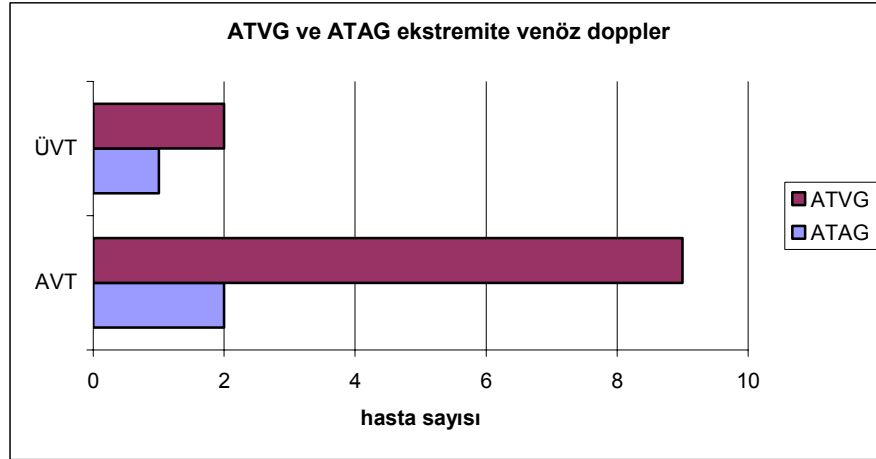
ATVG'ta bir ve ATAG'ta bir olguda sağ ventrikülde trombus tespit edildi. ATAG'daki bu olgu tanı aldıktan sonra antikoagulasyona başlandı.

DVT ve/veya PTE tespit edilen olguların ortalama PAB $48,3 \pm 21,6$ mmHg iken, DVT ve/veya PTE tespit edilmeyen olguların ortalama PAB $44,4 \pm 24,7$ mmHg olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$).

Her iki grup içinde evinde uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) alan 25, almayan 36 olgunun ortalama PAB'lar $38,4 \pm 19,8$ mmHg ve $50,5 \pm 25,2$ mmHg olarak bulundu. Evinde USOT tedavisi alan olguların ortalama PAB'ı almayan olgulara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

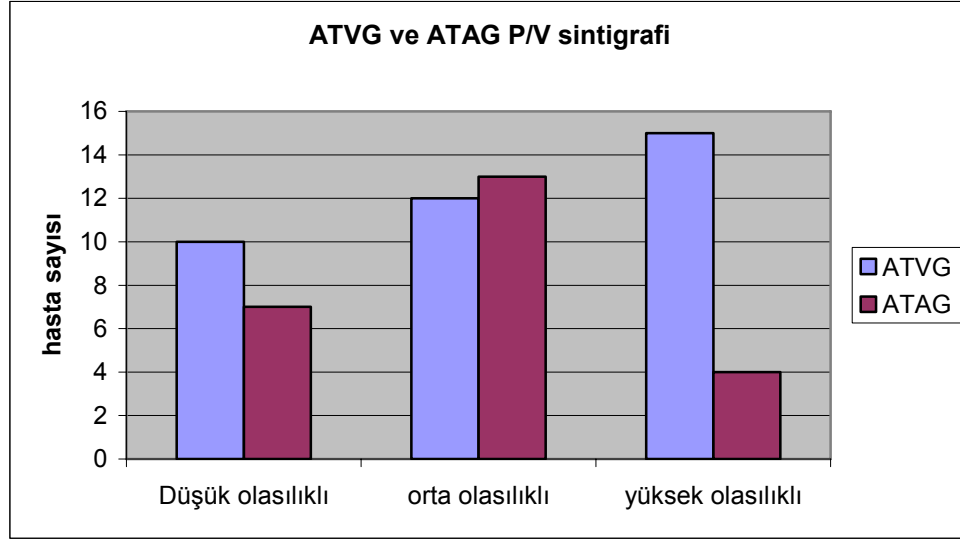
Bir yıllık takip sonunda hala yaşıyan olguların yattıkları sıradaki ortalama PAB'ı $41,6 \pm 22,3$ mmHg iken, kaybedilen olguların ortalama PAB'ı $48,1 \pm 24,5$ mmHg olarak tespit edilmiştir ($p>0,05$). Kaybedilen olguların ortalama PAB'ı ile yaşıyan olguların ortalama PAB'ı arasında istatistiksel açıdan fark yoktu.

Hastalara yapılan alt ekstremite venöz dopplerinde ATVG'ta 9 (%24,3) , ATAG'ta ise 2 (%8,3), yapılan üst ekstremite venöz dopplerinde ATVG'ta 2 (%5,4), ATAG'ta ise 1 (%4,2) hastada DVT'ü tespit edilmiştir. ATVG'ta bir hastada hem alt hem de üst ekstremite DVT'ü görüldü. Her iki grupta toplam 13 olguda DVT tespit edildi. Olguların DVT'na göre dağılımı Grafik-2'de incelendi.



Grafik : 2 ATVG ve ATAG'taki hastaların venöz doppler ultrasonografisi

Olguların Perfüzyon-ventilasyon sintigrafisi sonuçları Grafik-3'te verilmiştir.



($p > 0.05$ tüm gruplar için)

Grafik: 3 ATVG ve ATAG'taki olguların P/V sintigrafisi

Perfüzyon/Ventilasyon sintigrafisi sonuçlarına göre ATVG'ta 27 olguda (%72,9), ATAG ise 17 olguda (%70,8) orta-yüksek olasılıklı emboli ile uyumlu bulgular elde edilmiştir. Yine; V/P sintigrafisi değerlendirildiğinde sayısal açıdan yüksek olasılıklı olguların ATVG'da daha fazla olmasına karşılık (ATVG: %40,5, ATAG: %16,7) istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$).

Hastaların çekilen spiral toraks tomografisinde bulgular Tablo-18'da gösterilmiştir.

Tablo:18 Spiral tomografi bulguları

Spiral tomografi bulguları	ATVG (n:37)	ATAG (n:24)	Toplam
Normal	28 (%75,7)	19 (%79,2)	$P > 0.05$
Ana pulmoner arter trombüs	5 (%13,5)	5 (% 20.8)	$P > 0.05$
Periferik arter trombüs	4 (%10,8)	-	$P > 0.05$

Spiral toraks tomografisinde bunlardan başka emboliyi düşündürülen atelektazi, lokalize hava hapsi, infiltrasyon, plevral mayi ve hampton bulgusu gibi değişik

görüntülerde tespit edildi. Bu bulgular klinik şüphenin ve destekleyen diğer laboratuvar yöntemlerin eşliğinde PTE lehine yorumlanmıştır.

Yapılan tetkikler sonucunda (venöz doppler, spiral BT, EKO) ATVG'ta 13 (%35,1), ve ATAG'ta 5 (%20,8) hastada DVT ve/veya PTE tespit edildi. ATAG'ta DVT ve/veya PTE saptanan hastalar tanı konulana kadar antikoagüle edilmemiştir. Bu nedenle bu olgular tanı konulduktan sonra hastaneden antikoagüle edilerek taburcu edildi.

Hiçbir hastaya trombolitik tedavi verilmedi. KOAH akut atak nedeniyle yatırılan 61 hastanın yapılan tetkikleri sonucunda toplam 18 (%29,5) olguda DVT ve/veya PTE teşhis edildi.

Tablo-19'de DVT ve/veya PTE'si olan olgular ile olmayan KOAH'lı olguların geliş şikayetleri kıyaslanmıştır

Tablo: 19 DVT ve/veya PTE'si olan ve olmayan KOAH'lı olguların geliş şikayetleri

	DVT / PTE olan n: 18	DVT / PTE olmayan n:43	p
Nefes darlığı	18 (%100)	37(%86)	P>0.05
Bacakta şişlik	6 (%33)	10(%23,3)	P>0.05
Öksürük	16 (%88,9)	12(%27,9)	P>0.05
Balgam	0	12 (%27,9)	P>0.05
Göğüs ağrısı	4 (%28,4)	10(%23,3)	P>0.05
Uykuya meyil	2 (%11,1)	9 (%20,9)	P>0.05
Hemoptizi	1 (% 5,6)	0	P>0.05

Balgam çıkarma öyküsünün DVT ve/veya PTE'si olan KOAH'lı olgularda görülmediği tespit edilmiştir (p< 0.01).

Nefes darlığı DVT ve/veya PTE'si olan olguların tamamında görülürken, DVT ve/veya PTE'si olmayan olgularda %86 oranında görülmüştür.

Öksürük ve diğer başvuru şikayetleri arasında ise istatistiksel bir fark olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$).

Tablo-20’de DVT ve/veya PTE’si olan ve olmayan KOAH’lı olgulardaki yaş, cinsiyet, sigara süresi, hastalık yılı ve diğer laboratuvar değerleri gösterilmiştir.

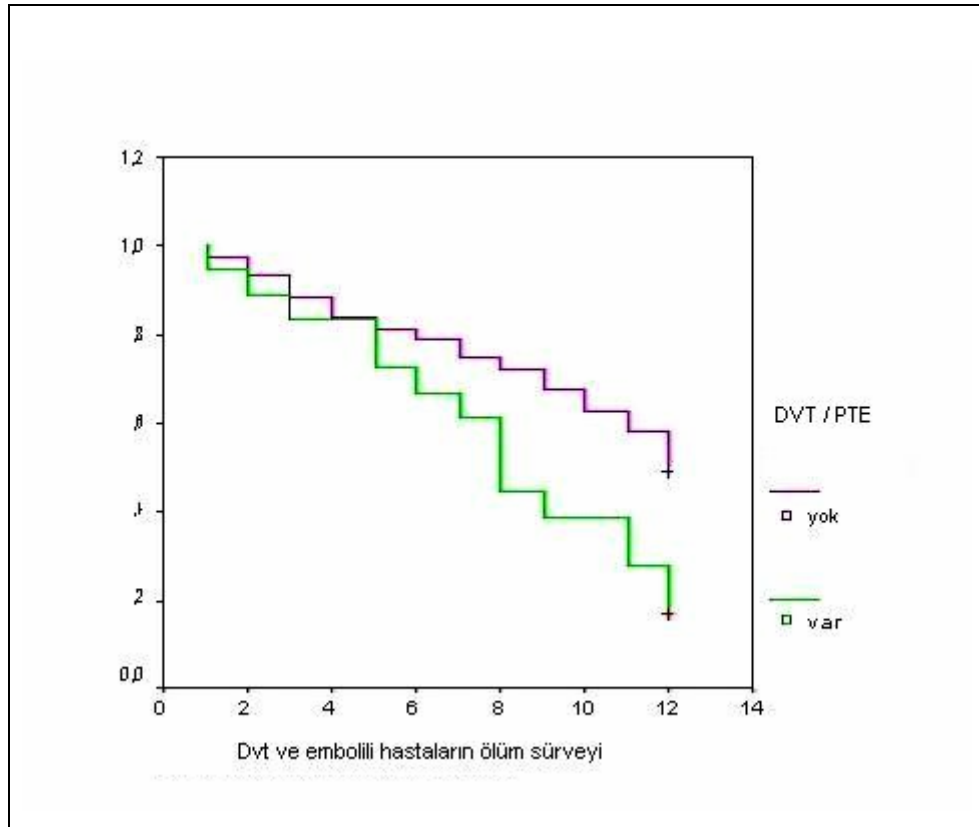
Tablo: 20 DVT / PTE olan ve olmayan KOAH’lı olguların labrotuvar değerleri

	DVT / PTE olan n: 18	DVT / PTE olmayan n:43	P
Yaş (yıl)	61,2 ± 8,7	60,1 ± 8,2	p >0.05
Cinsiyet (kadın, erkek)	K: 3 E:15	K: 16 E: 27	p>0.05
Sigara süresi (paket /yıl)	50,3 ± 51,1	34,4 ± 35	p >0.05
Hastalık yılı	7,5 ± 5,3	7,8 ± 5,8	p >0.05
Hemoglobin (gr/dL)	14,9 ± 2,2	14,9 ± 1,7	p >0.05
Hematokrit	46,5 ± 5,6	47,7 ± 7,6	p >0.05
Trombosit (mm ³)	238.000±94.000	247.000±80.000	p >0.05
Beyaz küre (mm ³)	11.600±4.400	12.700±1.200	p >0.05
Geliş PaO ₂ (mmHg)	58,3 ± 10,2	54,4 ± 9,0	p >0.05
Geliş PaCO ₂ (mmHg)	49,3 ± 15,8	56,0 ± 18	p >0.05
Çıkış PaO ₂ (mmHg)	64,6 ± 8,8	62,3 ± 8,7	p >0.05
Çıkış PaCO ₂ (mmHg)	48,1 ± 11,1	48,3 ± 10,7	p >0.05
Yatış sıklığı yılda	2,6 ± 1,1	1,9 ± 1,1	p >0.05
D-Dimer (0-325 ug/L)	407 ± 275	271 ± 102	p <0.02
Protein C (% 70-140)	87 ± 17,1	90 ± 25,7	p >0.05
Protein S (% 70-120)	81,6 ± 16,6	88,2 ± 20	p >0.05
AT III (%75-125)	87,2 ± 13,5	88,2 ± 16,7	p >0.05
APCR (0.86-1.1)	1,01 ± 1,2	1,03 ± 1,3	p >0.05
Geliş FEV ₁ (%)	29 ± 11	31 ± 14	p >0.05
Geliş FVC (%)	48 ± 17	44 ± 15	p >0.05
Çıkış FEV ₁ (%)	33 ± 13	34 ± 13	p >0.05
Çıkış FVC (%)	51 ± 18	47 ± 15	p >0.05
Ortalama PAB (mmHg)	48 ± 21	44 ± 24	p >0.05
Ölüm süresi (ay)	8 ± 3,6	12 ± 3,5	p <0.02
Mortalite(1yıl içinde %)	n:15 % 83,4	n: 22 % 51,2	p< 0.02

Olguların bir yıllık takipleri neticesinde; ATVG'ta 27 (%64.3), ATAG'ta 10 (%52.6) hastanın öldüğü tespit edildi ($P<0.053$). ATVG ile ATAG arasında bir yıllık takipte mortalite bakımından istatistiksel bir fark bulunamadı.

DVT ve/veya PTE tespit edilen KOAH'lı 18 olgunun sadece 3'ünün (%16.6), DVT ve/veya PTE tespit edilmeyen KOAH'lı 43 olgunun ise 21'inin (%48.8) bir yıl sonunda hayatta olduğu tespit edildi ($p<0.02$).

Olgular taburcu edildikten sonra DVT ve/veya PTE tespit edilenlerin ortalama $8 \pm 3,6$ ayda, DVT ve/veya PTE tespit edilmeyen KOAH'lı olguların $12 \pm 3,5$ ay içinde öldükleri tespit edildi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.02$). Olguların mortalite süreleri Grafik-4'te gösterildi.



Grafik:4 Olguların mortalite süresi (ay)

5-TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) progresif seyirli bir hastalık olup; zamanla gelişen pulmoner hipertansiyon ve yatağa bağımlı olma ile kendini gösteren bir klinik durumdur (1,17). Her alevlenme hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilir. Geçirilen her alevlenme kişinin yaşam kalitesini bozar sağ kalımını olumsuz yönde etkiler(1).

KOAH orta ileri yaşta görülen uzun süreli bir hastalıktır. Literatürde KOAH'lı olguların yaş ortalaması 45-70 arasında değişmektedir (16,50).

Bizim olgularımızda da yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak 60.5 ± 8.3 yıl tespit edilmiştir.

KOAH sigara ile yakın ilişkili olması nedeniyle daha çok erkeklerde görülen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda erkek / kadın oranı 3 / 1 - 2 / 1 arasında gösterilmiştir. (15,16). Bazı çalışmalarda cinsiyet üzerinde durulmamıştır (50,51).

Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak erkek cinsiyet oranı % 68.9 idi.

KOAH'ın temel nedenlerinden biri olan sigara; alevlenmelerden de sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda KOAH alevlenmelerinin sık tekrarlama sebebi olarak sigara içmeye devam etme veya geçmişte sigara içme öyküsünün olması gösterilmiştir (17,52,53).

KOAH alevlenmesi nedeniyle yatırılan olgularımızın % 70.5'inde sigara öyküsünün olması bu olguların ortalama 39.1 ± 7.6 paket/yıl sigara içmeleri literatürle uyumlu bulunmuştur.

KOAH'lı hastaların yılda 2-4 kez alevlenme geçirdikleri bildirilmektedir (2,14). Her alevlenme hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilir. Geçirilen her alevlenme kişinin yaşam kalitesini bozar, sağ kalımı olumsuz yönde etkiler (1,2,14).

Çalışmamızda son bir yıl içinde hastaların ortalama 2.2 kez alevlenme nedeniyle yatırıldığı tespit edildi. Bu oran literatür ile uyumludur.

Sık alevlenme öyküsü ile DVT ve/veya PTE gelişimi arasında ilişki olabilir. Çalışmamızda KOAH alevlenmesi nedeni DVT ve/veya PTE olan olgularda bir yıl içinde alevlenme nedeniyle hastaneye yatış sıklığı 2,6 kez iken DVT ve/veya PTE'nin alevlenme nedeni olmadığı olgulardaki yatış sıklığı 1,9 kez olarak bulunmuştur. Bu bulgu sık alevlenme geçirenlerde aktivitenin kısıtlanması, uzun süreli yatak istirahati gibi nedenlerin DVT ve/veya PTE riskini artırması; böylece sonraki alevlenme nedeni olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır.

KOAH alevlenmesinde tedavinin planlanmasında hastalarda geliş şikayetlerinin "Anthonisen kriterlerine" göre değerlendirilmesi önerilmektedir (16-19,22). Nefes darlığının artması, balgam miktarı veya pürülansının artması gibi semptomlar temel semptomlar olarak kabul edilmiştir (22). KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda sık görülen semptomlar değişiklik göstermektedir (16-19).

Alevlenme ile başvuran olgularımızda en sık görülen semptom nefes darlığında artma (% 93) olarak bulunmuştur. DVT ve/veya PTE tespit edilenler ve edilmeyenler ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise DVT ve/veya PTE bulunan olgularda en sık görülen ilk iki semptom nefes darlığında artma ve öksürük iken, tespit edilmeyen olgulardaki ilk üç semptom nefes darlığı, balgam çıkarma ve öksürüktür. Bu bulgu özellikle balgam miktarı veya pürülansında değişiklik olmayan nefes darlığının ön planda

olduğu olgularda DVT ve/veya PTE'nin alevlenme nedeni olarak öncelikle düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

Yine DVT / PTE tespit edilen olguların tamamında nefes darlığının görülmesi diğer semptomların daha geri planda olduğu özellikle nefes darlığı yakınması ile başvuran KOAH'lı hastalarda PTE öncelikle düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

KOAH'lı olgularda kronik solunum yetmezliği geliştiği takdirde günde en az 15-16 saat uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) uygulamasının yaşam süresini uzattığı, pulmoner hipertansiyonu ve kalbin iş yükünü azalttığı, hipoksemi ve polisitemiyi düzelttiği, efor kapasitesini artırdığı ve hastaların hastaneye yatış sıklığını azalttığı gösterilmiştir (1,2,24,54). Ancak bu sürenin altında oksijen kullananlarda bu olumlu etkiler görülememektedir.

Olgularımızın 25'i (%40.9) daha önce solunum yetmezliği nedeniyle USOT için evine oksijen verilen olgular olmasına karşın evinde günde ancak 7.4 ± 5.4 saat USOT almakta oldukları tespit edildi. ATVG ve ATAG karşılaştırıldığında da USOT tedavisi süresi arasında fark yoktu. Bu bulgu olgularımızın evinde oksijen kaynakları olmasına karşın çeşitli nedenlerle uygun doz ve sürede USOT alamadıklarını göstermektedir. Bu nedenle evine oksijen tedavisi verilen olgularda oksijen kaynağının hastanın sosyoekonomik koşullarına ve yaşadığı yere göre hazırlanması, hastaya günlük tedavi süresinin ve USOT'un yararlarının yeterince anlatılması gerektiğini göstermiştir.

Yine çalışmamızda USOT tedavisi alan olguların ortalama PAB'ları $38,4 \pm 19,8$ mmHg, almayanların ortalama PAB'ları $50,5 \pm 25,2$ mmHg olarak tespit edildi ($p < 0.05$). Evinde USOT tedavisini yeterli süre almasalar bile evde oksijen tedavisinin hipoksemiye bağlı pulmoner hipertansiyonu azalttığı göstermesi yönünden önemlidir.

Olgularımız başlangıçta DVT ve/veya PTE olup olmadığına bakılmaksızın iki gruba ayrılıp antikoagulan tedavi verilmiş yada verilmemiştir. Grupların genel demografik verileri ve laboratuvar bulguları arasında herhangi bir fark yok iken ATAG'ta AKG değerlendirilmesinde PaCO₂ düzeyi ATVG'a göre bir miktar daha yüksek

bulunmuştur ($p<0.05$). PaCO₂ düzeyindeki bu yükseklik olguların bazılarında PTE olmasına karşın solunum pompasının yorgun olması ile açıklanabilir. Buda KOAH alevlenmelerinde PTE'nin varlığını tespit etmenin daha da zor olmasına neden olmaktadır.

Alevlenmeler KOAH'lı olguların günlük yaşam kalitesini bozmakta, mental fonksiyonları da olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle alevlenme nedenlerinin bilinmesi, tedavi ve takip bakımından oldukça önemlidir (1,2).

KOAH alevlenmelerinin yaklaşık %80'inin enfeksiyondan ileri geldiği bildirilmektedir (1,2,19,20). Bu enfeksiyonlar daha çok trakeobronşiyal sistem enfeksiyonu veya pnömoni şeklinde görülmektedir.

Çalışmamızda KOAH'lı tüm olgularda yapılan balgam Gram boya incelemesinde %75.3 pürülan kriter müspet olarak tespit edilmiştir. Bu oran literatürle uyumlu bulunmuştur.

Enfeksiyon dışı alevlenme nedenleri ise pnömotoraks, kalp yetmezliği veya aritmiler, ilaçlar, metabolik hastalıklar (diyabet), son dönem solunum hastalığı ve pulmoner tromboemboli olarak sayılabilir(1,2).

Pulmoner tromboemboli (PTE) diğer alevlenme nedenleri gibi KOAH'lı hastalarda kliniğin bozulmasına ve solunum yetmezliğine yol açan önemli nedenlerden birisidir (55). Yine KOAH'lı hastalarda yapılan otopsi çalışmaları sonunda KOAH alevlenmesinde %27-51 oranında PTE'nin etiyolojik bir neden olduğu gösterilmiştir (3,56). Ancak daha düşük bildiren çalışmalarda vardır(57).

Zielinsky ve ark.da(57) uzun süreli oksijen tedavisi alan 215 KOAH'lı hastada yapılan çok merkezli çalışmasında ölümlerin %10'nun sebebinin PTE olduğu bildirmişlerdir.

Kober ve ark.da (58) PTE'yi KOAH'nın seyri sırasında görülen bir komplikasyon olarak adlandırmışlardır. Çalışmalarında yoğun bakımda takip edilen KOAH'lı hastalarda %10,9 PTE olduğunu göstermişler, yine yoğun bakımda yatan KOAH'lı

hastaların %40,6 'sının PTE nedeniyle öldüğünü bildirmişlerdir. Pulmoner tromboembolinin KOAH'lı hastalarda hastalığın ciddiyetini ve mortaliteyi artırmakta böylece prognozu olumsuz etkilemekte olduğunu tespit etmişlerdir.

Bizde KOAH'lı olgularımızın %29.5'inde DVT ve/veya PTE tespit ettik. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Buna karşın Pek'in (59) çalışmasında 33 KOAH alevlenmeli olgunun hiç birisinde DVT tespit edilmediği bildirilmiştir. Bu çalışmada sadece DVT'na yönelik doppler USG yapılmıştır. Bu nedenle teknik yetersizlik tanı eksikliğine neden olmuş olabilir.

KOAH'ta PTE riskini başta hastaların yatağa bağlı olmaları, pulmoner hipertansiyon, sigara içimi, steroid kullanımı, hipoksi ve polisiteminin varlığı artırmaktadır (60,61).

Ayrıca KOAH'ta damar yatağı kaybı, mikrotrombozis, parankimdeki nötrofil ve T-lenfosit infiltrasyonu gibi patofizyolojik değişikliklerle de PTE riski artmaktadır (6,8). Yapılan çalışmalarda KOAH'lı veya hipoksemili hastalarda trombosit volümü ve agregasyonu artmış olarak gösterilmiştir (7-9). KOAH'da mikrotrombozis ve trombosit fonksiyonu bozulmasına bağlı koagülasyonun artması ile özellikle pulmoner arterlerden kaynaklı PTE gelişebilmektedir (9,10).

PTE'ye ait klinik bulguların nonspesifik olması, aynı şikayetlerin KOAH alevlenmesinde de gözlenmesi tanıyı oldukça zorlaştırmaktadır. Bu nedenle pek çok yardımcı tanı yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir.

PTE'lerin bir çoğu alt ekstremitte venlerinden kaynaklanmaktadır. KOAH'lı olgularda embolinin kaynağı olarak sağ kalp boşluklarından da köken alabileceğini kabul eden çalışmalar vardır (10,56, 62).

Russo ve ark. (10) DVT ve PTE'nin diğer yöntemlerle tespit edilemediği 25 KOAH'lı olguda transözefagial EKO ile santral pulmoner arterlerde trombüs aramış bu olguları 27 sol kalp yetmezlikli kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. KOAH'lı olguların 12'sinde (%48), kontrol grubunda ise 2 (%7.4) olguda santral pulmoner arterlerde lezyon tespit etmişler ($p<0.01$). Bu iki grup arasında diğer laboratuvar

parametreleri yönünden her hangi bir fark bulunamamıştır. Araştırmacılar sonuçta; KOAH'lı hastalarda gelişen solunum yetmezliklerinde DVT ve/veya PTE semptomları olmadan da santral pulmoner arterlerde insitu tromboz veya arteriyosklerozun alevlenme ve solunum yetmezliği nedeni olabileceğini bildirmişlerdir. Bu olgularda diğer tanı yöntemleri sonuçsuz kalırsa transtorakal ekokardiyografi ile pulmoner arterde trombüs olup olmadığına bakılması gerektiği savunulmuştur. Çalışmacılar KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon, tromboza eğilimin artışı, hipoksemi ve KOAH'taki diğer patofizyolojik değişikliklerin pulmoner arter damar duvarında arteriyoskleroz ve tromboza neden olduğunu söylemektedir (10).

Bizde PTE tespit ettiğimiz olgulardan onunda periferde DVT bulamadığımız halde santral pulmoner arterlerde trombüs tespit ettik. Bu olguların ekokardiyografileri değerlendirildiğinde de toplam iki olguda trombüs tespit edilmiştir.

Bu olgularımızın ağır ve çok ağır KOAH'lı olması, bu nedenle ağır hipoksemi, pulmoner hipertansiyon ve diğer patolojik değişikliklerin bulunması bu olgularda DVT olmadan da pulmoner arterlerde trombüs gelişmesini açıklayabilir. Ancak ağır ve çok ağır KOAH'lı, pulmoner hipertansiyonu gelişmiş olgularda yalnız ekokardiyografi ile tanı koymak yanlış pozitif sonuçlarada neden olabilir. Bu nedenle diğer tanı yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir.

Yardımcı tanı yöntemlerinden biri de D-Dimer düzeyidir. D-Dimer serum düzeyi yükselmesi DVT ve/veya PTE'de duyarlı bir test olmasına karşın özgül değildir. D-Dimer düzeyi cerrahi işlemler, travma, böbrek hastalıkları, kollojen doku hastalıkları, enfeksiyonlar ve malignitelerde de yükselmektedir (63). ELİSA ile bakılan yöntemlerde 500 ng/ml'nin üzerinde D-Dimer düzeyini tespit edilmesinin trombüs için anlamlı olduğu kabul edilmektedir (37).

Ancak bu bilgilerin aksine; KOAH alevlenmesinde DVT ve/veya PTE arayan Arslantaş ve ark (61) serum D-Dimer düzeyini olguların % 76'sında <500 ng/ml altında tespit etmişlerdir. Alessandri ve ark. (6) ise KOAH alevlenmeli hiçbir olguda D-Dimer düzeyini 200 ng/ml üzerinde bulmamışlardır.

Buna karşın Xie ve ark. (64) ise stabil KOAH'lı hastalarda fibrinojen ve D-dimer değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve KOAH'lı hastalarda, pulmoner damarlarda tromboza neden olabilecek altta yatan pretrombotik bir durum olduğu sonucuna varmışlar. Gülpek ve ark.da (60) KOAH'lı hastaların %45.4'ünde D-Dimer'i 250 ng/ml üzerinde tespit etmişler ve Xie'nin çalışmasıyla uyumluydu.

Bizim çalışmamızda da 61 KOAH'lı olgunun 19'unda (% 31.1) D-Dimer düzeyini normal değerlerden yüksek bulduk. Bu bulgu emboli yada DVT olmadan da D-Dimer düzeyinin KOAH'ta yüksek olduğunu bildiren çalışmalar ile uyumlu idi. Yine çalışmamızda D-Dimer ölçümü DVT ve/veya PTE tespit edilen ve edilmeyen KOAH'lı olgular karşılaştırıldığında sırasıyla 407 ± 275 ug/L karşılık 271 ± 102 ug/L olarak bulundu ($p<0.02$). Bu da KOAH'ta DVT ve/veya PTE olmasa da D-Dimer'in yüksek olacağını ancak trombüs olduğunda değerinin çok daha yükseleceğini göstermektedir.

KOAH'ın progresif seyri sırasında pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir. KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmektedir (15,16). Ağır veya çok ağır KOAH'lı olgularda EKO'da pulmoner hipertansiyon tespit edilebilir. Böyle olgularda ayırıcı tanıda pulmoner hipertansiyonun embolimi yoksa KOAH'a bağlı parankim etkilenmesine mi bağlı olduğu konusu EKO'nun duyarlılığını düşürür. Bu tür olgularda mutlaka ek tanı yöntemlerinin (D-Dimer, Doppler, spiral BT) kullanımı gereklidir.

Çalışmamızdaki ATVG'da ortalama PAB $45.7 \pm 23,9$ mmHg, ATAG'da ortalama PAB $45.2 \pm 23,8$ mmHg tespit edilmişti. ATVG'ta ortalama FEV₁ % 30 ± 11 , ATAG'ta ortalama FEV₁ % 32 ± 18 idi. Her iki grubunda ağır-çok ağır KOAH'lı olmaları bu olgulardaki pulmoner hipertansiyonun en önemli nedenidir.

PTE'lerin bir çoğu alt ekstremitte venlerinden kaynaklanmaktadır. KOAH'ta efor kapasitesinin zamanla azalması bu nedenle bu hastalarda immobiliteye neden olmakta bu da DVT ve/veya PTE sıklığını arttırmaktadır(65). Emboli yada DVT şüphelenilen olgularda özellikle alt ekstremitelerde trombüs aranması tanıya katkı sağlamaktadır. Bu amaçla pek çok yöntem kullanılabilir.

Prescott ve ark. (56) çalışmalarında ultrasonografi ve I¹²⁵ fibrinojen inceleme yöntemi ile 45 KOAH alevlenmeli olguyu değerlendirmiş; DVT'ü sıklığı %8.9 olarak bulmuşlardır.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada da Erelel ve ark (66) ultrasonografik ve sintigrafik yöntemlerle 56 KOAH olgusunda %16 oranında DVT tespit etmişlerdir.

Yine ülkemizden yapılan bir çalışmada Oğurlu ve ark. (67) çalışmasında yoğun bakım ihtiyacı olmayan 30 KOAH alevlenmeli olguda doppler ultrasonografik yöntemiyle %10'unda alt ekstremitte DVT tespit etmişler.

Schönhofer ve ark.(68) ise 196 KOAH'lı hastada ultrasonografik yöntem ile %10.7 oranında DVT tespit etmiştir. Bu olgular DVT semptomları yönünden değerlendirildiğinde %86'sında DVT'una ait hiçbir semptom olmadığını bildirmişlerdir.

Olgularımızın 11'inde (%21,3) oranında DVT tespit ettik. Bulgularımız literatürde verilerin oranlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Alt ekstremitesinde DVT'ü tespit edilen 11 olgunun ise yalnızca altısında (%54.5) semptomatik olarak bacakta şişlik şikayeti vardı. Bu bulgu literatürde belirtildiği gibi DVT bulgularının KOAH'lı hastalarda her zaman görülmeyeceğini belirten bilgiler ile uyumlu bulunmuştur.

Winter ve ark.(5) çalışmasında 29 KOAH alevlenmesi olgusunda indium¹¹¹ kullanarak otolog trombosit işaretleme ve ultrasonografi yöntemi ile %44.8'sinde DVT tespit edilmiştir. Bu oran diğer çalışmalara göre oldukça yüksektir. Bunun nedeni çalışmacıların doppler USG'ye göre daha duyarlı olduğu söylenen sintigrafik yöntemi de birlikte kullanmalarına bağlı olabilir.

DVT tespit ettiğimiz toplam 13 olgunun (%21.3); 11'inde (%18) alt ekstremitte DVT'ü ve hastaların 3'ünde (%5) üst ekstremitte DVT'ü tespit ettik. Bir hastamızda ise hem alt hem de üst ekstremitte DVT vardı.

Üst ekstremitte DVT'ü tespit ettiğimiz 3 olgumuzda ki ortak özelliğın alevlenme nedeniyle sık hastaneye başvurusu veya hastanede sık yatması nedeniyle üst ekstremitteye uygulanan invaziv girişimler olduğunu gördük. Buda literatürde belirtildiğı gibi üst ekstremitteye uygulanan invaziv girişimlerin burada DVT'na yol açtığı bilgisi ile uyumlu idi (69).

PTE tanısında ventilasyon-perfüzyon (V/P) sintigrafisi sık kullanılan tanı yöntemlerinden biridir. Perfüzyon sintigrafisi normal ise emboli teşhisinden uzaklaşılır. Ancak KOAH'da pulmoner damarlardaki yapısal değişiklikler nedeniyle V/P dengesinde değişiklikler olabilmektedir. Hartmann ve ark.da (70) bu nedenle KOAH'da V/P sintigrafisinin tanı değerinin düşük olduğunu bildirmektedir. Aynı zamanda zeminde kardiyopulmoner hastalığın varlığında da perfüzyon defektleri görülme olasılığı yüksektir (40).

Alderson ve ark.(71) yüksek olasılıklı sintigrafi çıkan KOAH'lı olguların % 86'sında ve düşük olasılıklı sintigrafi çıkanların % 7'sinde PTE saptamışlardır

Hartmann ve ark.(70) çalışmasında PTE şüphesi bulunan olgular içinde KOAH birlikteliğında; KOAH'lıların % 75'inde, KOAH'lı olmayanların % 51'inde perfüzyon defektlerine rastlamışlardır. Çalışmada yüksek olasılıklı sintigrafi sonucu bulunan olguların % 79'da, orta/düşük olasılıklı sintigrafi sonucu bulunan olguların % 13'nde PTE saptanmış, normal sonuçlu olguların hiçbirinde PTE saptamamıştır. Bu oranlar KOAH'ı olmayan gruba yakın bulunmuştur

Lesser ve ark.(72) düşük olasılıklı V/P sintigrafisi ve düşük klinik şüpheli KOAH'lı olguların hiç birindedede PTE teşhis etmediklerini bildirmişlerdir.

Eğer KOAH'lı bir olgu PTE şüphesi edildiğinde düşük olasılıklı V/P sintigrafisi bulguları tespit edilirse; kuvvetle PTE ekarte edilir. Yüksek olasılıklı sintigrafi olması durumunda PTE lehine yorumlanabilmektedir. Orta olasılıklı sintigrafi sonucu olması durumunda KOAH'a bağlı değişikliklerden olma ihtimali daha anlamlıdır.

Ancak literatürde KOAH'lı hastalarda PTE teşhisinin tüm tanı yöntemleri kullanılsa bile zor olabileceği, özellikle sintigrafinin yanıltıcı sonuçlar verebileceği de belirtilmiş, emboli araştırmak yerine DVT araştırmasının daha akılcı olacağı savunulmuştur (59,74).

Çalışmamızda DVT ve/veya PTE tespit edilen 18 olgunun 12'sinde (%66,7) yüksek olasılıklı, beşinde (%27.8) orta olasılıklı, birisinde (%5.9) düşük olasılıklı V/P sintigrafisi tespit edildi. DVT ve/veya PTE tespit edilmeyen 43 olgunun 7'sinde (%16) yüksek olasılıklı, 20'sinde (%46.5) orta olasılıklı, 16 (%37) olguda ise düşük olasılıklı V/P sintigrafisi tespit edildi. DVT ve/veya PTE tespit edilen yalnızca bir olgunun V/P sintigrafisi düşük olasılıklı rapor edilmişti.

Çalışmamızda KOAH'lı olgularımızın % 72'sinde multipl perfüzyon defektleri görüldü. Bu olguların 19'unda (%31.2) yüksek olasılıklı, 25'inde (%41) orta olasılıklı V/P sintigrafisi bulguları mevcuttu. Yüksek olasılıklı sintigrafisi bulgusu olan olgularımızın 12'sinde (%66.7) PTE tanısı diğer yöntemlerle kesinleştirildi. Yine pozitif prediktif değeri yönünden incelendiğinde PTE tanısı alan olgularımızın %66.7'sinde yüksek, %27.8'sinde orta olasılıklı V/P sintigrafisi olduğu görüldü. PTE gösterilen yalnızca bir olguda V/P sintigrafisi düşük olasılıklı idi. Bulgularımız daha önceki literatürle uyumlu olup özellikle şüphenin varlığında ventilasyon sintigrafisi ile birlikte olmak kaydı ile hala sintigrafik yöntemlerin kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak düşük olasılıklı V/P sintigrafisinin KOAH'da PTE'yi dışlamayacağı akılda tutulmalıdır.

Yinede kardiyopulmoner hastalık varlığında PTE tanısında V/P sintigrafisinin yalancı pozitif sonuçlar verdiği de bilinmektedir (70). Bu nedenle son yıllarda özellikle zeminde kardiyopulmoner hastalıkların olduğu durumlarda spiral akciğer tomografisinin tanıya katkı sağlayabileceği gösterilmiştir(70).

Spiral bilgisayarlı tomografinin PTE'de kullanımı invaziv bir yöntem olan pulmoner anjiyografi kullanımını da azaltmıştır. Bu yöntemle santral pulmoner (2-4. dallanma) arterler sağlıklı şekilde görüntülenebilmektedir. Periferik arterlerdeki pulmoner emboliyi ise gösterememektedir. Ancak pulmoner emboliye ait parankimal hadiseleri saptamada, PTE ile ayrılması gereken diğer parankimal patolojilerin dışlanmasıdaki

katkıları nedeniyle günümüzde kullanımı V/P sintigrafisi önüne geçmiştir. Duyarlılığının %53-96, özgüllüğünün ise %73-98 arasında değiştiği bildirilmektedir (28,34,41,70).

Stebbing (4). KOAH alevlenmeli bir olguda tedaviye rağmen hipokseminin ve nefes darlığının devam etmesi üzerine çekilen spiral akciğer tomografisinde ana ve segmental pulmoner arterlerde trombüs tespit etmiş; özellikle KOAH alevlenmeli hastalarda klinik yanıt alınmadığında mutlaka PTE'nin araştırılması gerektiğini savunmuştur.

Çalışmamızda 14 (%22.9) olguda DVT'u ile birlikte spiral BT'de ana pulmoner veya segmental pulmoner arterlerde trombüs gösterildi. Beş olgumuzda ise DVT'u olmadan sadece ana pulmoner arterlerde trombüs tespit edildi.

DVT ve/veya PTE tespit edilen olgulardan: düşük olasılıklı V/P sintigrafili bir, orta olasılıklı V/P sintigrafili iki olgunun Spiral BT'sinde pulmoner arterlerde trombüs gösterildi. Bu olgularımız özellikle nefes darlığının ön planda olduğu hastalardı.

Bulgularımız literatürde belirtildiği gibi PTE'de hala geçerli tek bir tanı yönteminin olmadığı, klinik bulgularında hala önemli olduğunu bir kez daha göstermiştir.

Hem KOAH alevlenmesi hem de PTE olgularında en sık görülen semptomlardan biri nefes darlığında artmadır (1,29). KOAH'lı hastalarda PTE ile alevlenmeye ait şikayet ve klinik bulguların aynı olması tanıyı çoğu zaman geciktirir veya PTE'nin hiç düşünülmemesine neden olur (4,73).

Çalışmamızda DVT ve/veya PTE'si olan KOAH'lı olgular ile olmayan olgular arasında sadece balgam çıkarma anemnezinin DVT ve/veya PTE'si olan olgularının hiç birisinde olmadığı görüldü ($p < 0.01$). Yine DVT ve/veya PTE'si olan olguların tümünde nefes darlığının ön planda olması önemliydi.

Lippmann ve ark.(39) KOAH alevlenmeli olgular bronkodilatatör tedaviye yanıt vermediğinde PTE'den şüphelenilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bu olgular eğer

hiperkapnik ise ve PaCO₂'de öncekine göre düşüş olmuşsa bunun PTE tanısını daha da destekleyeceğini belirtmişlerdir

Lippmann ve ark.(55)nın daha sonra yaptıkları bir çalışmada da değindikleri gibi bilinen hiperkapnisi bulunan KOAH'lı hastada; yeni gelişen nefes darlığı varlığında normokapnik veya hipokapnik arteryel kan gazı tespit edilirse KOAH alevlenmesinde mutlaka PTE akla gelmelidir.

Lesser ve ark.(72) ise PTE'si olan KOAH'luların %90'ında, olmayan olguların %92'sinde nefes darlığında artma olduğunu ne bu şikayetin nede PaCO₂'nin düzeyinin iki grup arasında anlamlı bir fark göstermediğini saptamışlardır.

Hartmann ve ark.da(70) klinik bulgulara dayanarak yapılan PTE olasılığının KOAH'lı olan ve olmayanlar arasında fark göstermediğini söylemektedir. PTE gelişen KOAH'lular da PaCO₂'de düşme olmayabileceği gibi PTE'nin KOAH'lılarda fizyolojik ölü boşluğu artırarak PaCO₂'yi yükseltebileceğide bildirilmiştir.

Çalışmamızda DVT ve/veya PTE'si olan KOAH'lı olgular ile olmayan olgular arasında PaCO₂ değerleri sırasıyla 49,3 mmHg- 56,0 mmHg olarak saptandı. Bulgularımızın Lipmann ve ark.(39,55) ve Stebbings(4) bildirdiği olgu sunusu ile uyumlu olarak PTE tanısında klinik bulguların ve kangazlarının hala önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Pulmoner tromboemboliye bağlı KOAH alevlenmesi oranı kesin bilinmemekle birlikte farklı çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmiştir. 1960'lı yıllarda yapılan KOAH alevlenmesi nedeniyle ölen hastaların postmortem otopsilerinde % 28-51'inde PTE gösterildiği belirtilmekte; yine 1978 yılında Neuhaus ve ark.(3) çalışmalarında solunum yetmezliği nedeniyle ölen olgulardaki 66 otopsinin 18'sinde (%27) PTE saptadıklarını bildirmektedir. Ancak olguların yarısının ölmeden önce tanı alamadıklarını belirtmişlerdir.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise KOAH alevlenmesi ile gelen 56 olgunun ultrasonografik ve sintigrafik yöntem ile 9'unda (%16) DVT ve/veya PTE alevlenme nedeni olarak saptanabilmiştir (66).

Çalışmamızda ise KOAH alevlenmeli 61 olgunun 18'de (%29.5) DVT ve/veya PTE saptadık. Bulgularımızın uluslararası literatür ile uyumlu, Türkiye verilerinin biraz üzerinde olması kliniğimizin PTE tanısında farklı yöntemlerin bir arada kullanması ve PTE'nin sıklıkla akılda tutulması nedeniyle, tanı oranının yükselmesi şeklinde açıklanabilir.

KOAH alevlenmesinde PTE'nin sanıldığı kadar az olmadığı (%29.5), bu nedenle alevlenme ile başvuran olgularda mutlaka akılda tutulması gerekliliğini de ortaya çıkarmaktadır.

Alevlenmeli olgularda kronik hiperkapni sık görülür. Ancak PTE'li olgularda arteriyel kan gazında göreceli bir PaCO₂ düşüşü gözlenebilir(55,70). Bu nedenle takip altında olan ve bilinen hiperkapnisi olan hastalarda alevlenme sırasında PaCO₂'nin düştüğü tespit edilirse PTE daha dikkatle aranmalı ve tedaviye ivedilikle başlanmalıdır. Ancak buna rağmen daha öncede bahsedildiği gibi tam tersine ölü alan ventilasyonundaki aşırı artış ile PaCO₂'de artmada görülebilir. Bu nedenle klinik şüphe PTE tedavisinin başlanması için yeterli gibi görülmektedir. Çalışmamızda da PCO₂'de göreceli düşüklük saptanmıştır.

KOAH alevlenme nedeniyle başvuran hastaların %8-11'inde hastanede ölüm görülebilmektedir. Mortalite hastaneden taburcu edildikten sonraki 1 yıl sonrasında ise %24-43'lere kadar yükselebilmektedir (15,16). Ancak bu olgularda PTE'nin mortaliteye katkısı bilinmemektedir.

Carson ve ark.(74). çalışmasında 399 PTE tespit edilen olgu bir yıl boyunca takip edilmiştir. Bu takipte PTE'li olgularda mortaliteyi artıran en önemli etken KOAH olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki alt grup analizinde 45 KOAH'ı olan PTE'li hasta ile KOAH'ı olmayan PTE'li hasta arasındaki farklar; yaş, sigara hikayesi, son üç ayda immobilizasyonun bulunması ve hikayede trombofilebit olarak varlığı tespit edilmiştir. KOAH'ı olan ve olmayan PTE'li olguların bir yıllık mortalitesi %53,3

karşılık %27 olarak tespit edilmiştir($p<0.03$). Buda PTE'li olgularda KOAH olmasının mortaliteyi önemli oranda arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızda KOAH'ın alevlenme nedeni DVT / PTE tespit edilen 18 olgunun bir yıllık takipleri sonucunda %83.4'ünün, diğer yandan DVT ve/veya PTE tespit edilmeyenlerin ise %51.2'sinin öldüğü tespit edildi ($p<0.02$). Yine çalışmamızda DVT ve/veya PTE tespit edilen KOAH'lı olguların ortalama yaşam süresi 8 ay iken, DVT ve/veya PTE tespit edilmeyen KOAH'lı hastalarda ortalama 12 ay olarak tespit edilmiştir ($p<0.02$). Bu bulgu PTE'ye bağlı KOAH alevlenmelerinde mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermekte ve literatür ile uyumaktadır. Bu nedenle KOAH'da PTE'nin saptanması kötü prognoz bulgusu olarak kabul edilebilir.

Hastaneye yatırılan KOAH alevlenmeli olgularda mortalite artmaktadır. Yoğun bakıma yatırılan olgularda ise mortalite daha da artmaktadır (15,74). KOAH' da mortaliteyi etkileyen diğer faktörler ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük FEV₁ değeri, hiperkapninin bulunması, uzun süreli oral steroid kullanımı, düşük vücut kitle indeksi, ek hastalık varlığı ve sık hastaneye yatış da sayılmaktadır(15,18,19).

Olgularımızda da erkek cinsiyetin çok olması, hastalarımızın ağır-çok ağır KOAH'lı olması, hiperkapnilerinin olması mortaliteyi olumsuz yönde etkileyen diğer faktörler olarak bulunmuştur.

Samama ve ark.(75) çok merkezli çalışmalarında hastaneye yatan 1102 hastada DVT riskini azaltmak için 14 gün boyunca enoxiparin vermişler, takipte enoxiparin verilen grupta yattığı süre boyunca DVT riskinde belirgin olarak azalma olduğu tespit etmişlerdir. Bu azalmanın DVT riskinde %56, PTE riskinde %52 olduğu bildirmişlerdir.

KOAH'da DVT'nu önlemek için yapılan randomize kontrollü çalışmada yoğun bakım ünitesinde ventilatöre bağlı KOAH hastalarında Nadroparin ile plasebo karşılaştırılmıştır. Plasebo grubunda %28, Nadroparin grubunda %15 oranında DVT tespit edilmiş, ventilatöre bağlı KOAH'lı hastalarda DMAH tedavisinin DVT riskini azalttığı bildirilmiştir. Öte yandan mortalite yönünden her iki grup arasında fark saptanmamış, olgularda PTE'de araştırılmamıştır(76).

Çalışmamızda da KOAH alevlenme ile gelen ATVG ve ATAG'un bir yıllık takipleri sonunda hastanede kaldıkları süre boyunca profilaktik antikoagulan tedavi verilmesinin mortaliteyi azaltmada olumlu yönde katkısı bulunamamıştır. (p=0.053). Bulgularımız literatür bilgisiyle uyumludur.

KOAH alevlenmesinde alevlenme sebebinin enfeksiyon dışındaki nedenleri arasında PTE'nin düşünülmesi akılcı olur. Çünkü KOAH alevlenmeli hastalarda bir çok nedenle tromboza eğilim vardır.

Alevlenmede yatağa bağımlı olma ve staz söz konusudur. Bu olgularda aynı zamanda hipoksemiye bağlı pulmoner arterlerde daralma ve pulmoner hipertansiyon, trombositlerin aggregasyonunda ve volumlerinde artma, yine hipoksiye bağlı polisitemi söz konusudur. KOAH'taki patofizyolojik değişiklikler sonucunda pulmoner yatağın azalması, mikrotrombozis ve inflamatuvar mediyatörlerin etkisi altındaki pulmoner damarlarda nötrofilik vaskülit vardır. Tüm bu nedenlere bağlı olarak alt ekstremitte venlerinde ve pulmoner damar yatağında tromboza eğilim artar.

Bu bilgiler ışığında KOAH alevlenmesinde özellikle yoğun bakımda yatan yatağa bağımlı hastaların hastanede yattıkları süre boyunca antikoagule edilmesini mantıklı bir fikir olarak ileri sürülmektedir(5,76).

Alessandri ve ark.(6) tarafından da KOAH'lı hastaların otopsilerinde pulmoner damarlarda mikrotrombüsler bulunmuştur. Bu nedenle KOAH'lı hastalarda koagülasyonun hipoksiye bağlı arttığı ve mortalitenin artabileceği düşünülmektedir. Ancak mortalite üzerine yararı konusunda bilgiler henüz yetersizdir.

Çalışmamızda alevlenme nedeniyle yatırılan KOAH olgularında öncelikle DVT / PTE'yi ekarte edip bu olgularda hastanede yattıkları süre boyunca profilaktik DMAH vererek DVT / PTE riskindeki azalmaya bakmadık. Bu nedenle yatışında DVT / PTE olmayan olgularda DMAH'lerin kullanılmasının faydalı olup olmadığını söylememiz mümkün değildir. Bunun için yeni çalışmalara gereksinim vardır. Ancak DVT / PTE olsun veya olmasın olgulara antikoagulan tedavi verilmesinin bir yıllık mortaliteye

katkı sağlamadığını gördük. Ayrıca DVT / PTE'nin prognozu kötü yönde değiştirdiğini tespit ettik.

DVT /PTE'nin KOAH'lı bir hastada varlığı prognozu kötü yönde etkilemektedir. Bu nedenle; KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan, özellikle nefes darlığından yakınan olgularda öncelikle DVT / PTE'nin düşünülmesi gerektiğini, etkin antibiyotik ve bronkodilatör tedaviye rağmen klinik düzelmenin yeterli olmadığı olgularda multidisipliner yaklaşımla PTE'nin araştırılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Yinede; erken tanı ve tedaviye rağmen KOAH'lı hastalarda PTE kötü prognoz bulgusu olarak kabul edilmeli , etkin tedaviye rağmen olguların %83.4'nü bir yıl içinde kaybedilebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

6-SONUÇLAR

- KOAH alevlenme ile başvuran olguların %68.9'u erkekti.
- Yaş ortalaması literatür ile uyumlu olarak $60 \pm 8,3$ yıl olarak bulundu.
- Olgularımızın %70.5'inde sigara öyküsü mevcuttur. Ortalam sigara içme süreleri $39,1 \pm 7,6$ paket / yıl sigara içtikleri tespit ettik.
- KOAH alevlenme ile başvuran olgularımızın son bir yıl içinde ortalama $2,1 \pm 1,1$ kez hastaneye başvurdukları anlaşılmıştır.
- ATVG'de ensik nefes darlığı ve bacakta şişlik başvuru nedeni olarak görülürken, ATAG'da ensik nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük ve bacakta şişlik vardı.
- Olgularımızın %40,9'nun USOT tedavisi aldıkları öğrenildi.
- DVT / PTE tespit edilen olgularımızda balgam çıkarma yakınması yoktu.
- Çalışmamızda DVT / PTE tespit edilenlerde anlamlı olarak daha yüksek D-Dimer düzeyi görüldü ($p<0.02$).
- Olguların %62,3'ünde EKO ile pulmoner hipertansiyon tespit edildi. Yine iki olgumuzda sağ ventrikülde trombus bulundu.
- Evinde USOT tedavisi alan olgularımızın ortalama PAB $38,4 \pm 19,8$ mmHg iken, USOT tedavisi almayan olgularımızın ortalama PAB $50,5 \pm 25,2$ mmHg olarak tespit edildi ($p<0.05$).

- Yapılan doppler USG'sine göre olgularımızın %21,3 oranında DVT tespit edildi. Bu olguların 11'inde alt ekstremitte, üçünde üst ekstremitte ve bir olgumuzda ise hem alt hemde üst ekstremitesinde DVT bulundu.
- Çalışmamızda KOAH'lı olguların % 72'sinde multipl perfüzyon defekti mevcuttu.
- P / V sintigrafi sonucuna göre ATVG'ta % 72,9'unda, ATAG'ta ise % 70,8'inde orta- yüksek olasılıklı sintigrafi sonucu elde edilmiştir.
- Çalışmamızda spiral akciğer tomografisi ile on (%14.4) olguda ana pulmoner arterlerde ve dört olguda ise periferik segmental arterlerde olmak üzere 14 olguda trombüs tespit edildi.
- Yapılan tetkikler sonunda 61 olgunun %29,5'inde DVT / PTE tanısı konuldu.
- DVT / PTE tespit edilen olgular hastaneden antikoagule edilerek taburcu edildi. Hiçbir hastaya trombolitik tedavi verilmedi.
- Bir yıllık takipleri sonunda ATVG'ta %64,3, ATAG'ta %52,6 hastanın öldüğü tespit edildi (p=0.053).
- DVT /PTE tespit edilen olguların %83,4'ünün, DVT / PTE tespit edilmeyen olguların ise %51,2'inin bir yıl sonunda ölmüş olduğu tespit edildi (p<0.02).

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report, April 1998.
2. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks dergisi, cilt 1 ek 2, Ağustos 2000.
3. Neuhaus A, Bentz RR, Weg JG. Pulmonary embolism in respiratory failure. Chest 1978; 73: 460-5
4. Stebbing AEL, Lim TK. A patient with acute exacerbation of COPD who did not respond to conventional treatment. Chest 1998;114:1759-761
5. Winter JH, Buckler PW, Bautista AP, et al. Frequency of venous thrombosis in patients with exacerbation of chronic obstructive lung disease. Thorax 1983;38:605-8
6. Alessandri C, Basili S, Violi F. Et al. Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chronic bronchitis and Haemostasis. Thromb Haemost 1994;72:343-346
7. Cordova C, Musca A, Violi P, et al. Platelet hyperfunction in patients with chronic airways obstruction. Eur J Respir Dis 1985;66:9-12
8. Wedzicha JA, Cotter FE, Empey PW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxemia. Thorax 1988;43:61-4
9. Mitchell RS, Silvers GW, Dart GA, et al. Clinical and morphologic correlations in chronic airway obstruction. Am Rev Respir Dis 1968;97:54-62
10. Russo A, Luca MD, Vigna C, et al. Central pulmonary artery lesions in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 1999;100:1808-1815
11. Cetinkaya F, Gulmez I, Aydın T. et.al. Prevalence of chronic bronchitis and associated risk factors in a rural area of Kayseri, Central Anatolia, Turkey. Monaldi Arch Chest Dis 2000;55:189-93
12. British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997;52 (suppl 5): 1-28
13. ATS statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:77-120

14. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Inter Med* 2001;134:595-599
15. Karin HG, Annemie MS, Emiel FW, et al. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-467
16. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes of acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-967
17. Kaya A, Kaya S, Saryal SB. KOAH Atağında Tedavi: İçinde: Saryal SB (ed) Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2003; ss 191-216
18. Douglas C, McCrory MD, Cynthia B, et al. Management of Acute Exacerbation of COPD. *Chest* 2001;119:1190-1209
19. Soto, Francisco JV, Basil MD. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9: 117-124
20. Sethi S. Acute exacerbations of COPD ‘‘multiprolonged’’ approach; the use of antibiotics remains controversial. *J Respir Dis* 2002;23:217-225
21. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1285-1291
22. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Inter Med* 1987;106:196-204
23. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al: Controlled trial of prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:407-412
24. Moloney ED, Kiely JL, McNicholas WT. Controlled oxygen therapy and carbondioxide retention during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2001;357:526-8
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention. A guide for physicians and nurses updated july 2003
26. Bott J, Carroll MP, Convay JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7
27. Çelikel T, Sungur M, Ceyhan B, et al. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-42

28. 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; pp1297-1329
29. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on thrombosis. Circulation 1996;93:2212-2245
30. Carlo G, George DR, Carlo M, et al. Epidemiology of pulmonary embolism. Chest 1995;107(suppl): S3-S9
31. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France. Thromb haemost. 2000;83:657-60
32. T.C. Sağlık Bakanlığı. Hastalık İstatistikleri 1964-1994, Yayın No:584, Ankara, 1996, s:109
33. Metintaş S. Venöz trombüs ve pulmoner tromboemboli epidemiyolojisi. İçinde: Metintaş M. (ed). Pulmoner tromboemboli. ASD Toraks Yayınları Eskişehir 2001; ss1-16
34. Ekim N. Pulmoner tromboembolizm. Toraks derneği 3. kış okulu ders notları. Ankara 2004; ss 220-233
35. Karabıyıklıoğlu G. Pulmoner tromboemboli. İçinde: Numanoğlu N. (ed) Solunum sistemi ve hastalıkları. Antıp A.Ş. Ankara 1997; ss 454-467
36. Gök H. Pulmoner tromboembolizm. İçinde: Klinik kardiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri Ankara 1996; ss 483-495
37. Perrier A, Desmaris C, Goehring C, et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:492-496
38. Tabak L. Pulmoner tromboembolizm. İçinde: Arseven O. (ed). Akciğer hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri Ankara 2002; s189-199
39. Lippmann M, Alan F. Pulmonary Embolism in the Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease a Diagnostik Dilemma Chest 1981;79:39-42
40. The PIOPED investigators. Value of the ventilation / perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA. 1990;263:2753-2759
41. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. Radiology 1996;200:699-706
42. The columbus investigators. Low-molecular-weight-heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. N Engl J Med 1997;337:657-662

43. Oğuzulgen K, Ekim N, Cemri M, Et al. Pulmoner tromboemboli tedavisinde standart heparin ile düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Toraks dergisi* 2001;2:31-34
44. Weitz J, Hirsh J. New anticoagulant drugs. *Chest* 2001;119(suppl):S95-S107
45. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. A comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999;115:1695-1707
46. Kenneth E, Wood, DO. Major pulmonary embolism: review of pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905
47. Arseven O. Akut pulmoner embolizm. İçinde Ekim N. Göğüs hastalıkları acilleri. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2000: ss 247-267
48. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995;107 (suppl): S45-S51
49. 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.Engl. J Med* 1998;338:409-415
50. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in sample from the general population. *N Engl J Med* 1987;317:1309-1314
51. Vilkmann S, Keistein T, Tuuponen T, Kivela SL. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital. *Respiration* 1997, 64:281-284
52. Adams SG, Melo J, Luther M, et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1345-1352
53. Murata GH, Gorby MS, Kapsner CO, et al. A multivariate model for the prediction of relapse after outpatient treatment of decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992;152:73-77
54. Tarpay SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J med* 1995;333:710-4
55. Lippmann ML, Fein AM. Diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with COPD. *Chest* 1993;104:983-4
56. Prescott SM, Richards KL, Tikoff G, et al. Venous thromboembolism in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:32-36
57. Zielinski J, Macnee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997 ;52:43-7

58. Kober J, Kaminski D, Tomkowksi W, Filipecki S. Pulmonary embolism as a serious complication of chronic obstructive pulmonary disease from material from ward ‘R’. *Pneumonol Alergol Pol* 1994;62:138-42
59. Pek WY, Johan A, Tan SS, et al. Deep vein thrombosis in patients admitted for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Med J* 2001;42:308-311
60. Gülpek M, Tuksavul F, Uslu Ö, Güçlü S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularının akut atak plazma fibrinojen ve D-dimer düzeyleri. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2002;16:1-9
61. Arslantaş N, Uğurman F, Üçoluk GÖ, Samurkaşoğlu B. KOAH’lı hastalarda plazma fibrinojen ve D-dimer düzeyleri. *Solunum Hastalıkları* 2000;11;35-40
62. Baum GL, Fisher FD. The relationship of fatal pulmonary insufficiency with cor pulmonale, right sided mural thrombi and pulmonary emboli: a preliminary report. *Am J Med Sci* 1960;240:609-12
63. Ginsberg JS, Brill Edwards PA, Demers C. D-Dimer in patient with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:1679-1684
64. Xie M, Wang Z. Prethrombotic state in patients with chronic obstructive pulmonary disease and treatment with heparin. (Abst) *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1998 ; 29:411-4
65. Girard P, Musset D, Parent F, et al. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999;116:903-908
66. Erelel M, Cuhadaroğlu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002 ;96:515-8
67. Oğurlu Ö, Yeniçeri Ö, Göktay Y, Tibet G. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmelerinde renkli doppler ultrasonografi ile derin ven trombozu sıklığı. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2000;14:8-15
68. Schonhofer B, Kohler D. Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998;65:173-7
69. Oymak FS, Karahan İ, Bilgin M. ve ark. Üstekstremitte derin ven trombozları: risk faktörleri, tanı ve komplikasyonları. *Toraks dergisi* 2001;2;41-48
70. Hartmann I, Petronella J, Christian F, et al. Prins on behalf of the ANTELOPE study Group. Diagnosing acute pulmonary embolism effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing , ventilation / perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and coventional angiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2232-2237

71. Alderson PO, Biello DR, Sachariah G, Siegel BA. Scintigraphic detection of pulmonary embolism in patients with obstructive pulmonary disease. *Radiology* 1981;138:661-6
72. Lesser BA, Leeper KV, Stein PD, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;102:17-22
73. Sharma GK, Sasahara A. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Chron Dis* 1975;28:253-257
74. Carson JL, Terrin ML. Pulmonary embolism and mortality in patients with COPD. *Chest* 1996;110:1212-9
75. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of VTE in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800
76. Fraisse F, Holzapfel L, Coulaud J-M, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1109-1114