

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEREDİTER TROMBOFİLİK RİSK FAKTÖRLERİ TAŞIYAN VE
TAŞIMAYAN PULMONER TROMBOEMBOLİ(PTE)'Lİ HASTALARIN
KLİNİK, RADYOLOJİK VE DİĞER PARAMETRELERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat BÖLÜK

BOLU 2011

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEREDİTER TROMBOFİLİK RİSK FAKTÖRLERİ TAŞIYAN VE
TAŞIMAYAN PULMONER TROMBOEMBOLİ(PTE)'Lİ HASTALARIN
KLİNİK, RADYOLOJİK VE DİĞER PARAMETRELERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat BÖLÜK

DANIŞMAN

Doç. Dr. Fahrettin TALAY

BOLU 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım, yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Bahar KURT, Doç. Dr. Tuncer TUĞ, Doç. Dr. Füsun ÜLGER'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez danışmanım olan ve bu çalışma süresince benim için yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Fahrettin TALAY'a,

Tez çalışmam süresince katkılarını ve desteklerini esirgemeyen Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Biyokimya Anabilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda görevli hocalarım, tüm teknisyen ve asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamdaki katkı ve yardımları için Dr. Basri KÖYLÜ, Dr. Elif BOLAÇ, Dr. İsmail ÖRS, Dr. Anıl MAKARA ve Dr. Hatice KAYA' ya,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca bir ekip olarak çalıştığımız ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta Tarık AYDOĞAN, Yeşim KARAKABAK, Tülay TANRIKULU, Eyüp YÜKSEL, Kadir TURMAZ olmak üzere tüm teknisyen, hemşire, sekreter ve klinik çalışanlarına,

Eğitimim boyunca hep yanımda olan ve büyük bir özveri ile destekleyen sevgili eşim Dr. Sıdika BÖLÜK'e,

Tüm hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen, büyük fedakarlıklarla beni yetiştiren ve her koşulda yanımda olan başta sevgili anne ve babam olmak üzere tüm aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat BÖLÜK

2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv-v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix,x
ABSTRACT	xi,xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 PULMONER EMBOLİ	
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Predispozan Faktörler	3
2.1.3 Risk Faktörleri	5
2.1.4 Patofizyoloji	25
2.1.5 Klinik	29
2.1.6 Pulmoner Embolide Tanı Yöntemleri	32
2.1.7 Pulmoner Tromboembolide Algoritmik Tanı ve Tedavi Yaklaşımı	41
2.1.8 Pulmoner Tromboembolizm Tedavisi	48
2.1.9 Prognoz	61
3. GEREÇ ve YÖNTEM	62
4. BULGULAR	67

5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	81
7.KAYNAKLAR	82

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE	:Anjiotensin dönüştürücü enzim
aPTT	:Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
APC	:Aktive protein C
AT-III	:Antitrombin III
BT	:Bilgisayarlı tomografi
CBS	:Sistasyonin B-sistase
DMAH	:Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	:Derin ven trombozu
EGF	:Epidermal büyüme faktörü
EKG	:Elektrokardiyografi
EKO	:Ekokardiyografi
ICAM-1	:Intraselluler adhezyon molekülü-1
ICAM-3	:Intraselluler adhezyon molekülü-3
INR	:International normalized ratio
İ.V.	:İntravenöz
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Lp(a)	:Lipoprotein a
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
MTHFR	:Metiltetrahidrofolat redüktaz
PAB	:Pulmoner arter basıncı
PAI-1	:Plasminojen aktivatör inhibitör tip1
PaO₂	:Parsiyel arteryel oksijen basıncı
PaCO₂	:Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı
PIOPED	:Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PT	:Protrombin zamanı
PTE	:Pulmoner tromboemboli
RV	:Sağ ventrikül
rt-PA	:Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
S.C.	:Subkutan
t-PA	:Doku plazminojen aktivatörü
SLE	:Sistemik lupus eritematozus
UFH	:Anfraksiyone heparin
USG	:Ultrasonografi
VCAM-1	:Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VKİ	:Vena kava inferior
V/P	:Ventilasyon perfüzyon
VTE	:Venöz tromboemboli
vWF	:von Willebrand faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanısal yaklaşım

Şekil 2.2 Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması

Şekil 2.3 PTE'de tedavi yaklaşımı

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 2.1** Virchow Triadı: Venöz tromboziste predispozan klinik durumlar
- Tablo 2.2** Pulmoner Emboli için Risk Faktörleri
- Tablo 2.3** Cerrahi girişimlerin DVT ve ölüme yol açan PTE riskleri
- Tablo 2.4** Ülkemizdeki Kalıtsal Risk Faktörlerinin Sağlıklı Toplumda ve Hasta Gruplarındaki Oranları
- Tablo 2.5** Wells Klinik Olasılık Skorlaması
- Tablo 2.6** Modifiye Geneva Skorlaması
- Tablo 2.7** Pulmoner tromboembolide görülen akciğer grafisi bulguları
- Tablo 2.8** Hiperkoagülasyon Testleri Üzerinde Antitrombotik Tedavilerin ve Klinik Durumların Etkisi
- Tablo 2.9** Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması
- Tablo 2.10** Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları
- Tablo 2.11** Test Sonuçlarının Antikoagülasyon Süresi Üzerine Etkisi
- Tablo 4.1** Olgularımızın demografik özellikleri
- Tablo 4.2** Olgularımızın semptom, fizik muayene ve akciğer grafisi bulguları.
- Tablo 4.3** Olguların EKG ve kan gazı bulguları
- Tablo 4.4** Olgularda saptanan kazanılmış risk faktörleri
- Tablo 4.5** Embolinin yerleşim seviyesine göre dağılımı
- Tablo 4.6** Pulmoner embolili olgulardaki gen mutasyonlarının sıklığı
- Tablo 4.7** Pulmoner embolili olgulardaki herediter trombofili sıklığı.
- Tablo 4.8** Kazanılmış risk faktör sayısı ile Faktör V Leiden gen mutasyonu arasındaki ilişki
- Tablo 4.9** Kazanılmış risk faktör varlığı ile protein C, protein S, AT-III eksikliği arasındaki ilişki
- Tablo 4.10** Hipoksemi derecesi ile bazı gen mutasyonları arasındaki ilişki
- Tablo 4.11** Hipoksemi derecesi ile gen mutasyon sayıları arasındaki ilişki.

ÖZET

Dr. Murat Bölük. Herediter Trombofilik Risk Faktörleri Taşıyan ve Taşımayan Pumoner Tromboemboli(PTE)'li Hastaların Klinik, Radyolojik ve Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Bolu, 2011.

Bu tez çalışmasında pulmoner emboli tanısı konulan hastalarda Faktör V Leiden, Faktör V 1299, Protrombin G20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C gibi gen mutasyonları ile protein C, protein S ve antitrombin III gibi trombofilik faktörlerin sıklığını saptamayı ve bu faktörler ile hastaların demografik, klinik, radyolojik, kan gazı ve EKO bulguları gibi parametrelerle karşılaştırılmasını amaçladık. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde pulmoner emboli tanısı konulan 52 hastanın dosyası incelenerek çalışmaya alındı. Yukarıdaki faktörlere uygun şekilde ve zamanda bakılmamış hastalar çalışma dışında bırakıldı. İstatistiksel analiz SPSS 17.0 programı ile t testi, ki kare testi kullanılarak yapıldı. Gen mutasyon sıklıkları şu şekilde bulundu: FV Leiden (%27), Faktör V 1299 (%7.7), Protrombin G20210A (%1.9), MTHFR C677T (%63.5) ve MTHFR A1298C (%61.5) idi. Protrombin G20210 ve Faktör V 1299 genlerinden homozigot mutasyon saptanmadı. Protein C eksikliği üç (%6.5) protein S eksikliği bir (%2.2) ve antitrombin III eksikliği bir hastada (%2.2) saptandı. Bu hastalardan birinde protein C ve protein S eksikliği birlikteydi. Kazanılmış risk faktör sayısı ile Faktör V Leiden mutasyonu arasında, kazanılmış risk faktörlerinden herhangi birinin varlığı ile protein C eksikliği ve protein C, protein S, antitrombin III'ten en az birisinin eksik olması arasında ilişki saptandı ($p < 0.05$). Ayrıca Faktör V 1299 gen mutasyonu, MTHFR C genlerinden herhangi birinde mutasyon olması ve gen mutasyon sayıları ile kan gazlarındaki hipokseminin varlığı ve hipoksemi derecesi arasında istatistiksel ilişki bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç olarak bu çalışmada gen mutasyon sonuçları açısından, diğer çalışmalara göre FV Leiden, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C gen mutasyon sıklığını daha yüksek, Protrombin G20210A gen mutasyon sıklığını daha düşük oranda, protein C, protein S ve antitrombin 3 eksikliğini ise diğer çalışmalara benzer sıklıkta saptadık. Bölgemizde bu genetik ve herediter faktörlerin pulmoner emboli ve tromboz riskine etkisini belirleyebilmek için sağlıklı kontrol gruplarıyla

karşılaştırmalı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu dūřuncesindeyiz. Ayrıca bōlgemizde FV Leiden gen mutasyonu saptanan kişilerde beraberinde kazanılmış bir risk faktōrünün bulunmasının ve kazanılmış risk faktōrō olmadan protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği gibi trombofilik faktōrlerin pulmoner emboli riskini arttırdığını sōyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, herediter trombofili.

ABSTRACT

Comparison of clinical, radiological and other parameters of Pulmonary Thromboembolism (PTE) patients with and without hereditary risk factors for thrombophilia. Murat Boluk MD, Graduate thesis, Bolu, Turkey, 2011.

In this study, we aimed to determine the frequency of thrombophilic factors such as protein C, protein S and antithrombin III and gene mutations such as factor V Leiden, Factor V 1299, Prothrombin G20210A, MTHFR C677T and MTHFR A1298C in patients with diagnosis of pulmonary embolism and to compare these factors with demographic, clinical, radiological, blood gases and echocardiography findings. Files of 52 patients, diagnosed as pulmonary embolism in Abant İzzet Baysal University Medical Practice and Research Hospital, were examined for this study. The patients, not treated appropriately and timely to these factors were excluded from the study. Statistical analysis was performed with SPSS 17.0 using T-Test and Chi-square test. Gene mutation frequencies were as follows: FV Leiden (27%), Factor V 1299 (7.7%), Prothrombin G20210A (1.9%), MTHFR C677T (63.5%) and MTHFR A1298C (61.5%), respectively. No homozygous mutations of Prothrombin G20210 and Factor V 1299 genes were found. Protein C deficiency was detected in 3 patients (6.5%), protein S deficiency was detected in 1 patient (2.2%) and antithrombin III deficiency was detected in 1 patient (2.2%). Both protein C and protein S deficiencies were detected in 1 patient. A relationship was detected between acquired risk factor number and factor V Leiden mutation, presence of any of acquired risk factors and protein C deficiency or at least deficiency of either protein C, protein S or antithrombin III ($p < 0.05$). In addition, a statistical relationship was detected between Factor V 1299 gene mutation, any mutation in MTHFR genes, the number of gene mutations and presence of hypoxemia in blood gases, the degree of hypoxemia ($p < 0.05$).

In conclusion, regarding gene mutation results, FV Leiden, MTHFR C677T and MTHFR A1298C gene mutation frequencies were higher, Prothrombin G20210A gene mutation frequency was lower, protein C, protein S and antithrombin III deficiencies were found similar with other studies. We think there is a need for

comparative studies in our region with healthy control groups for determining the effects of these genetic and hereditary factors on the risk of pulmonary embolism and thrombosis. In addition, we can conclude that presence of an acquired risk factor in people with detected FV Leiden gene mutation and thrombophilic factors such as deficiency of protein C, protein S and antithrombin III without acquired risk factors increase the risk of pulmonary embolism.

Key Words: Pulmonary embolism, hereditary thrombophilia.

1.GİRİŞ

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve/veya dallarının sistemik venler aracılığı ile taşınan trombüs veya trombüs dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücreleri, amniotik sıvı, septik materyal gibi) tıkanmasıdır. Pulmoner damar yatağında tıkanıklık % 90'nın üzerinde sıklıkla derin bacak venlerinde yerinden kopan trombüs veya parçasına bağlı gelişmekte, diğer trombüs dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır (1,2). Pulmoner tromboembolizm(PTE), genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. PTE ve DVT'nin genellikle birlikte olması sebebiyle, tanımlarken iki olayı da ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılabilir. PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenebilir bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir veya gecikebilir. Hastalığın tanısı ve tedavisi kadar VTE riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir.

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir. (3-5). PTE tüm hastane ölümlerinin % 5-15'inden sorumludur. Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilişkilidir (8-10). PTE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamamaktadır. Bu nedenle tedavi edilmeyen hastalarda mortalite oranı % 30'lara ulaşmaktadır. PTE tanısı doğru olarak konulup, uygun tedavi yapıldığında bu oran % 3'e kadar düşebilmektedir (6). VTE olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür (11-15). Kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (14,16,17).

Bu çalışmada, 01/01/2005 ile 01/04/2010 tarihleri arasında kliniğimizde yatırılarak PTE tanısı konulan ve takip edilen 52 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmamızda, pulmoner emboli tanısı konulan hastalarda Faktör V Leiden, Faktör V 1299, Protrombin G20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C gibi gen mutasyonları ile protein C, protein S ve antitrombin III gibi trombofilik faktörlerin sıklığını saptamayı ve bu faktörler ile hastaların demografik, klinik, radyolojik, kan gazı ve EKO bulguları gibi parametrelerle karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.PULMONER EMBOLİ

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve/veya dallarının sistemik venler aracılığı ile taşınan trombüs veya trombüs dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücreleri, amniotik sıvı, septik materyal gibi) tıkanmasıdır. Pulmoner damar yatağında tıkanıklık %90'nın üzerinde sıklıkla derin bacak venlerinde yerinden kopan trombüs veya parçasına bağlı gelişmekte, diğer trombüs dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır (1,2). Pulmoner tromboembolizm (PTE), genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. PTE ve DVT'nin genellikle birlikte olması sebebiyle, tanımlarken iki olayı da ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılabilir. PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenemez bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir veya gecikebilir. Hastalığın tanısı ve tedavisi kadar VTE riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir. VTE'nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğuna dair bulgularda mevcuttur (3-5). DVT geçiren hastaların yaklaşık %10'unda daha sonra pulmoner emboli gelişmekte ve bunların yaklaşık %10'u kaybedilmektedir. Ölüm pulmoner emboli gelişimini takiben ilk üç ay içinde en yüksek orandadır (6). Goldhaber ve ark.'a göre PTE'de üç aylık mortalite oranı %15-17.5 arasında değişmektedir (7). PTE tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden sorumludur. Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilişkilidir (8-10). PTE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamamaktadır. Bu nedenle

tedavi edilmeyen hastalarda mortalite oranı %30'lara ulaşmaktadır. PTE tanısı doğru olarak konulup, uygun tedavi yapıldığında bu oran %3'e kadar düşebilmektedir (6). VTE olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür (11-15). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır. Kanseri ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (14,16,17).

2.1.2. Predispozan Faktörler

Klinik olarak ortaya çıkan PTE'nin %90'ı alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinden kaynaklanır. DVT'lerin 2/3'ü sessiz kalmakta ve gözden kaçmaktadır (18). PTE tanısı konmuş hastalarda yapılan ultrasonografik bir çalışmada olguların %29'unda derin venlerinde trombus bulunmuştur (19). Sık gözlenmeyen fakat önemli olan diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Bazen aksiller, subklavian venler, sağ kalp kapak ve boşlukları da emboli kaynağı olabilir. Proksimal yerleşimli trombuslar (popliteal veya daha proksimal venler) daha yüksek PTE insidansı taşırlar (20,21). PTE için DVT dışında en sık rastlanılan predispozan faktörler kırık veya cerrahi girişim sonrası immobilizasyon olarak saptanmıştır. Gebelik ve doğum, östrojen içeren oral kontraseptiflerin kullanılması da diğer predispozan faktörlerdir (22). Predispozan faktörler genel olarak 1856 yılında Virchow tarafından 3 ana olay ile açıklanmıştır (Tablo 2.1) (23,24).

Tablo 2.1. Virchow Triadı: Venöz tromboziste predispozan klinik durumlar

Staz <ul style="list-style-type: none">• İmmobilite• Anestezi• Konjestif kalp yetmezliği/kor pulmonale• Önceki venöz tromboz
Hiperkoagülopati <ul style="list-style-type: none">• Malignite• Antikardiolipin antikoları• Nefrotik sendrom• Esansiyel trombositoz• Östrojen tedavisi• Heparine bağlı trombositopeni• İnflamatuvar barsak hastalığı• Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri• Dissemine intravasküler koagülopati• Protein C ve S eksikliği• Antitrombin III eksikliği
Damar duvarı hasarı <ul style="list-style-type: none">• Travma• Cerrahi

Virchow triadına göre predispozan faktörlerin etkisi aşağıda özetlenmiştir (7,23):

1- Staz: Uzun süre yatağa bağlı kalanlarda vücudun alt bölgelerinde venöz staz ve kan akımı yavaşlaması olur. Bu bölgede biriken koagülasyon faktörleri trombüslere

yol açar. Özellikle yaşlı, şişman, gebe ve konjestif kalp yetmezliği olanlarda ve yatalak hastalarda görülür.

2- Koagülasyon bozuklukları üç grupta incelenir:

Konjenital hiperkoagülasyon: Protein C ve S eksikliği ile antitrombin III eksikliği nedeni ile olmaktadır. Akkiz hiperkoagülasyon nedenleri çok çeşitlidir. Gebelerde östrojen hormon yükselmesi ve ayrıca karın içi basıncının artması ile damarların daralması sonucu vücudun alt kısımlarında staz gelişir, bu da varis ve tromboflebitlere neden olur. Ayrıca östrojen içeren kontraseptifler de faktör V-VIII ve XII düzeyini yükseltirken AT-III miktarını azaltır ve trombüsler oluşur. Malignitelerde faktör X ve SLE’de trombosit agregasyonları artarak venöz trombozise neden olur. Nefrotik sendromda renal yoldan AT-III atılmasına ve AT-III azlığına neden olarak koagülasyonda bozulmaya yol açmaktadır. Tromboembolide rol oynayan risk faktörlerinin birkaçının birden etkisi olması venöz trombozun yüksek oranda görülmesine sebep olur.

3- Damar duvarı hasarı: Damar endotelindeki fiziksel değişiklikler, inflamasyon ve travmatik değişiklikler trombüs oluşmasına neden olmaktadır.

2.1.3. Risk Faktörleri

PTE için birden fazla risk faktörü bulunmaktadır ve bu risk faktörlerinin bilinmesi hem profilaksi hem de klinik şüphe için temel oluşturur (25). PTE için risk faktörleri Tablo 2.2’de verilmiştir (26). Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır (3,13).

Tablo 2.2. Pulmoner Emboli için Risk Faktörleri

Çevreye ait faktörler <ul style="list-style-type: none">• Uzun süren hava yolculuğu• Obezite• Sigara içiciliği• Hipertansiyon• İmmobilite
Doğal nedenler <ul style="list-style-type: none">• İleri yaş
Kadınlara ait sağlık sorunları <ul style="list-style-type: none">• Oral kontraseptifler, sadece progesteron içeren ve özellikle üçüncü kuşak ilaçlar• Gebelik• Hormon replasman tedavisi
Medikal hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Önceden geçirilmiş PTE yada DVT• Kanser• Konjestif kalp yetmezliği• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı• Diabetes mellitus• İnflamatuvar barsak hastalığı• Antipsikotik ilaç kullanımı• Kronik santral venöz katater• Kalıcı pacemaker• İnternal kardiyak defibrilatör• Kol parazisi ile birlikte inme• Yoğun bakım yada hastaneye tekrarlayan yatış• Variköz venler

Cerrahi

- Travma
- Ortopedik cerrahi, özellikle total kalça replasmanı, total ayak replasmanı, kırık
- Bacak cerrahisi, ayak artroplasti
- Genel cerrahi, özellikle kanser için
- Jinekolojik ve ürolojik cerrahi, özellikle kanser için
- Nörocerrahi, özellikle beyin tümörleri için kraniotomi

Trombofili

- Faktör V Leiden mutasyonu
- Protrombin gen mutasyonu
- Hiperhomosisteinemi(metiltetrahidrofolat redüktaz mutasyonu dahil)
- Antifosfolipid antikör sendromu
- AT- III, Protein C yada S eksikliği
- Faktör VIII yada XI' in yüksek konsantrasyonu
- Lipoprotein(a)'nın yüksekliği

Trombotik olmayan etkenler

- Hava
- Amniotik sıvı
- Kemik fragmanları, kemik iliği
- Yağ
- Sement
- Partiküller (intravenöz ilaç kullanımı sonucunda saç, talk gibi)

2.1.3.1. Uzun Süren Hava Yolculuğu

Hava yolu ile yolculuk PTE için bir risk faktörüdür. Lapostolle ve arkadaşları yaptığı çalışmada, 14 ülkede 135.29 milyon yolcunun 56'sında ağır pulmoner emboli vakası bulmuştur. Araştırmanın sonuçları değerlendirildiğinde, 5000 km'den fazla mesafede uçarlarda milyonda 1.5 olgu, 10000 km'den fazla uçarlarda milyonda 4.8

olgu bulunmuş ve PTE riskinin uçuş mesafesinin uzunluğu ile ilgili olduğu bildirilmiştir. 6-8 saatten fazla yolculuklarda risk artmaktadır. Uçak yolculuğu sırasında hemokonsantrasyona sebep olan dehidratasyon, oksijen basıncının daha az olması, ayaklarda şişme gibi durumların venöz stazı ortaya çıkardığına inanılmaktadır (27).

2.1.3.2. Obezite

Obezite ile PTE arasındaki risk vücut kitle indeksi ile ilişkilidir. PTE’de relatif risk vücut kitle indeksi 25-28.9 kg/m² olanlar için 1.7 iken, 29 ya da üstünde olanlar için 3.2 kat artmıştır. Özellikle kadınlarda obezite ile VTE ilişkilidir (28).

2.1.3.3. Sigara

PTE risk artışında bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir. Erkekler için günde 15 ve daha fazla sigara içimi sigara içmeyenlere göre 2.8 kat relatif risk artışına neden olmaktadır. Bindokuzyüz yetmiş altı ile bindokuzyüz doksan iki yılları arasında yapılan bir çalışmada 30-55 yaş arası kadınlarda obezite ve sigara içimi PTE için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (5).

2.1.3.4. Hipertansiyon

Venöz trombozlu 12813 hasta ve 29742 kontrol hastası içeren 10 çalışmada hipertansiyonlu hastalarda VTE riskinin az miktarda yüksek olduğu rapor edilmiştir. Tsai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da VTE ve kan basıncı arasında pozitif ilişki bulunmuştur (5).

2.1.3.5. İmmobilité

Uzun süre hareketsiz kalınması halinde bacak venlerindeki kanın yukarıya doğru akışını sağlayan kaslar zayıflar. Kan geriye doğru göllenir. Böylece ekstremité

venlerinde aktive olmuş trombositler ve pıhtılaşma faktörlerinden özellikle trombin lokal olarak toplanarak trombüse neden olmaktadır bir haftalık kısa süreli immobilizasyon bile VTE için risk faktörüdür (29).

2.1.3.6. İleri Yaş

DVT ve PTE'nin insidans oranları yaşla birlikte artmaktadır, fakat bu artış kanser ve myokard infarktüsü (MI) gibi diğer komorbidite durumları ile yaş arasındaki ilişkiye bağlı olabilir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastaların %12'sinden fazlasında, akut MI'lı hastaların %5-35'inde, inmeli hastaların %30-60'ında VTE bildirilmiştir (2,28).

2.1.3.7. Kadınlara Ait Sağlık Durumları

Oral kontraseptif kullananlarda DVT riski 3 kat artmıştır, fakat genç bayanlarda insidans çok düşüktür (yaklaşık olarak 0.3/10000/yıl) (30). Üçüncü kuşak oral kontraseptiflerin kullanımında (desagestrol yada gestadene içeren progesteron komponenti gibi) VTE riski artmaktadır (1-2/10000/yıl) (31). Aktive protein C rezistansı gibi konjenital trombofili varlığında ek olarak bu risk artabilir. Oral kontraseptifler koagülasyon faktörlerinin (protrombin, faktör VII, faktör VIII, faktör X, fibrinojen gibi koagülasyon faktörlerininde) düzeyini artırarak ve AT-III, protein S gibi koagülasyon faktörlerinin düzeylerini azaltarak PTE'ye neden olurlar (31). Hamile olan kadınlarda VTE riski benzer yaştaki hamile olmayan bayanlara göre 5 kat fazladır, postpartum meydana gelen PTE oranı % 66, antepartum meydana gelen DVT riski %75'dir (32). Hormon replasman tedavisi, postmenapozal kadınlarda VTE riskini 3 kat artırır (33).

2.1.3.8. Kanser

Kanserde gelişen tromboembolizmin patogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen maligniteler VTE riskini artırmaktadır (34). Kanser ile ilişkili olan tromboza eğilim, sıklıkla güçsüzlük ve hareket azlığının neden olduğu venöz staz ile

artmaktadır. Pankreas, akciğer, mide, genitouriner sistem ve meme kanserleri özellikle DVT ve PTE açısından yüksek risk taşımaktadır. Tüm kanser hastalarının yarısında ve metastaz gelişen hastaların %90'ında bir veya daha fazla koagülasyon parametresinde bozukluğa rastlanmaktadır. Tümör hücrelerinin çoğu prokoagülan madde üretir, trombin ve plazmin sistemleri ile etkileşime girerler. Ayrıca bazı kanser türlerinin trombosit, antitrombin ve AT-III aktivitesini azaltırken, fibrinojen düzeyini artırarak trombüs oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (24). Takip esnasında özellikle tekrarlayan veya idiyopatik VTE olan hastalarda kanserden şüphelenilmelidir (26).

2.1.3.9. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)

KOA, VTE için risk faktörü ya da genel komorbidite nedenidir. DVT'li 5451 hastanın incelemesinde 668'inin (%12.3) KOA'lı, ekzaserbasyon sürecince VTE'nin riski anlamlı derecede yüksek olduğu ve solunumsal yoğun bakım ünitesine kabul edilen KOA'lı hastalarda DVT oranının %10.7 olduğu bulunmuştur (35-37). Uzun süreli oksijen tedavisi alan KOA'lı stabil hastalarda ise ölümlerin yaklaşık olarak % 10'undan pulmoner emboli suçlanmaktadır (38).

2.1.3.10. Geçirilmiş PTE ve DVT

Pulmoner emboli hikayesi bulunan ve hastanede yatan hastalar rekürrens açısından önemli bir risk oluşturur. VTE hikayesi olan cerrahi uygulanan hastalarda profilaksi yapılmadığı takdirde %50'sinden fazlasında postoperatif dönemde DVT gelişmektedir (25). İlk DVT'den sonraki 5 yıl içinde DVT'nin tekrarlama oranı %21.5'tir (39). Jeffrey ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada PTE rekürrensini % 8.3 ve rekürrens sıklıkla tedavinin ilk haftasında olduğu ayrıca bu hastalarda mortalite oranının % 45 olduğunu tespit etmişlerdir (40).

2.1.3.11. Kalp Yetmezliği

Kalp hastalığının temelinde konjestif kalp yetmezliği olması veya ritm bozukluğunun bulunması PTE riskini daha da artırır. MI sonrası akut fazda faktör VIII, fibrinojen ve fibrinolizisin artması PTE oluşumuna neden olur. İleri yaş, yatak istirahati ve kalp yetmezliğine bağlı venöz staz gibi birçok risk faktörü yaygın olarak MI ile ilişkilidir.

2.1.3.12. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

İnflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde tromboembolik komplikasyonlar gelişebilir. Bu hastaların %1.3-6.4'ünde tromboembolik olaylar görülebilir. Otopsi çalışmalarında trombüs görülme sıklığı %6.6-39'dur (41). Bu hastalarda yüksek fibrinojen, tromboplastin ve faktör VIII düzeyleri görülür. Ayrıca kalitatif trombosit defektleri, trombozis ve azalmış AT-III aktivitesi mevcuttur. Bu hasta grubunda özellikle 60 yaşın üzerinde DVT ve PTE oranının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (42).

2.1.3.13 Cerrahi

Cerrahi girişim ister elektif ister acil olsun VTE için önemli bir risk faktörüdür. Operasyon öncesi, operasyon esnasında ve postoperatif dönemde hareket azlığı nedeniyle alt ekstremitelerde staz oluşur. Anestezide verilen ajanlar koagülasyon faktörleri ve inhibitörlerinin dengesini tromboz lehine bozar. Ayrıca lokal doku travması ve damar hasarı sonucu salınan doku faktörlerinin koagülasyona yol açması gibi çeşitli trombojenik faktörler de PTE gelişiminden sorumludur (43). Cerrahi girişimlerin DVT ve ölüme yol açan PTE riskleri Tablo 2.3'de gösterilmiştir (44).

Tablo 2.3. Cerrahi girişimlerin DVT ve ölüme yol açan PTE riskleri

Cerrahi girişim türü	DVT riski (%)	Ölüme yol açan PTE riski (%)
Kalça kırığı	25-35	2-4
Kalça replasmanı	20-30	2-4
Diz replasmanı	20-30	2-4
Abdominal veya pelvik kanser cerrahisi	20	0,5-1,0
Kanser dışı abdominal cerrahi	5-7	0,5
Koroner arter by-pass cerrahisi	5-7	0,5

Hastaneden taburculuk sonrası meydana gelen tüm postoperatif PTE'ler 1/4 civarındadır, düşük riski olan cerrahi girişim uygulanan hastalarda da PTE riski artmıştır (45).

2.1.3.14. Travma

Major travmalar özellikle alt ekstremitte ve pelvis travması DVT riskini artırmaktadır. Ayrıca bu hastaların immobilizasyonu DVT riskinde artışa katkıda bulunur. Alt ekstremitte kırıkları olan hastaların %60'ında PTE saptanmıştır (46). Yüz, göğüs ve batin travmalarının %50'sinde, kafa travmalarının %54'ünde, spinal kord zedelenmelerinin %62'sinde DVT gözlenmiştir (47). VTE insidansı travmatik olay sonrası geçen zamanla orantılı olarak artar. Otopsi ile doğrulanan PTE oranının, travmadan sonra 24 saatten az hayatta kalanlarda %3.3 iken 7 güne kadar hayatta

kalanlarda %5.5'e çıktığı görülmüştür. Daha uzun süre hayatta kalanlarda %18.6 oranında PTE meydana geldiği bildirilmiştir (25). Travma ile birlikte yaşı 45'in üstünde olması, 3 günden fazla yatak istirahati gerekmesi, önceden VTE öyküsü olması, alt ekstremitte, pelvis, omurga kırığı olması, koma ve pleji gelişmesi, kan transfüzyonu ve cerrahi ihtiyacı olması DVT ve PTE riskini daha da artırır. Bu nedenle travmalı hastalarda kontrendikasyon yoksa etkili ve güvenli profilaktik antikoagülan tedavi önerilmektedir (48).

2.1.3.15. Santral Venöz Kateter

Jugüler, subklavian ve femoral venöz kateterler, venlerde hem hasara yol açmakta hem de trombüs oluşumu için odak oluşturmaktadır. Bu kişilerde daha az sıklıkla görülmesine rağmen katetere bağlı üst ekstremitte trombüsleri de semptomatik PTE'ye yol açabilir (49). PTE'li olguların yaklaşık olarak %10-20'sinde emboli, superior vena kavanın alanında trombüsten kaynaklanır. Son zamanlarda üst ekstremitte venöz trombüsü invaziv tanı ve tedavi edici uygulamalar sonucunda yaygın olarak meydana gelmektedir (damar içi kateter, intravenöz kemoterapötik ajanlar). Üst ekstremitte venöz trombüs vakalarının %40'ında PTE görülmüştür (50). Kardiyak trombüslerden gelişen PTE'ler genel insidansda küçük rol oynar (51). PTE'nin şiddeti, insidansı ve trombüsün yeri arasındaki korelasyon prospektif bir klinik çalışma da gösterilmiştir. Bu çalışmada PTE'nin insidansı eğer DVT baldırla sınırlıysa %46, uyluk dahil ise %67'ye yükselmekte, pelvik venleri dahil edildiğinde %77'ye çıktığı bildirilmektedir (52).

2.1.3.16. Trombofili

Tromboziste konjenital predispoze faktörler nadir olarak düşünülmekte ve gerçek prevalansı bilinmemektedir. Kırk yaş öncesi trombotik epizodu açıklanamamış hastalar, rekürren DVT yada PTE ve pozitif aile öyküsü olan hastalarda ciddi olarak düşünülmalıdır (53). Tromboz eğilimine neden olan kalıtsal risk faktörlerinin gösterilişi oldukça yenidir. İlk kez 1965'de antitrombin eksikliğinin tromboza eğilim yarattığı gösterilmiştir. Ardından 1981'de protein C eksikliği ve

1984'de protein S eksikliği tanımlanmıştır. Bu üç eksiklik kalıtsal trombofililerin sadece %15'ini oluşturur. Dahlback ve arkadaşlarının 1993'de aktive protein C (APC) direncini ve 1994'de Bertina ve arkadaşlarının Faktör V Leiden mutasyonunu tanımlamaları trombofilili ailelerin % 50'sinde, trombozlu hastaların ise %20'sinde etyolojinin aydınlatılmasını sağlamıştır. Yine 1994'de hiperhomosisteineminin, 1996'da protrombin geninde bir mutasyonun kalıtsal trombofilie yol açtığı gösterilmiştir (54). Genetik trombofilili görülen hastalarda genellikle yaşamın erken dönemlerinde trombotik ve tekrarlayan VTE'ye yatkınlık artmaktadır. Vakaların 1/3'ünden fazlasında tanımlanan trombozis için aile hikayesi vardır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonrasında prokoagulan aktivite ile serin proteazlar ardışık olarak meydana gelmekte, sonunda sabit fibrin pıhtısı oluşmaktadır. Bu proteazlar aktive olduğunda fizyolojik koagülasyon inhibitörleri yada antitrombin, protein C ve protein S gibi doğal antikoagulanlar tarafından reseptörleri azalmaktadır. Bu koagülasyon inhibitörlerindeki genetik defektler sonucunda trombotik risk artışı ve protrombotik olaylar görülmektedir (55). Kalıtsal trombofilili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde herediter trombofilili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan herediter faktörün Faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir (Tablo 2.4). Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Ülkemizde hiperhomosisteineminin sağlıklı toplumda da yüksek saptanması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak kabul edilmemektedir (56-74).

Tablo 2.4. Ülkemizdeki Kalıtsal Risk Faktörlerinin Sağlıklı Toplumda ve Hasta Gruplarındaki Oranları ()**

	Sağlıklı toplum(%)	DVT'li hastalar(%)	PTE'li hastalar(%)	VTE'li hastalar(%)
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot+homozigot)	2-12	24.6-28.8	7.9-21	5.4-35
Faktör V Leiden mutasyonu(homozigot)	0-3.0	0-1.6	*	2.6-4.8
Faktör V Leiden mutasyonu(heterozigot)	0-8.8	22.9-28.8	*	17-30
Protrombin 20210A mutasyonu	0-4.8	6.5	0-7.7	5.7-11
Protein C eksikliği	0-2	5.4	2.5	5.8-13.5
Protein S eksikliği	0-3.0	5.4	3.8	3.1-13.5
Antitrombin III eksikliği	0-0.5	0	2.5	1.0-5.4
Antifosfolipid antikorları	6.1	*	*	*
Artmış faktör VIII	3.0-9.4	*	53.3	53.1-55
Artmış faktör IX	4.7	*	*	*
Hiperhomosisteinemi	8.9	5.4	8.8	11.5-17.6
Kalıtsal trombofili	15.1	37.4	7.9-8.6	41.6

*Veri yok ** 56-74 nolu kaynaklardan alınmıştır

Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması önerilmektedir. Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

1. Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları olanlarda
2. Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda
3. Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremitte, batin içi venler) tromboz gelişenlerde
4. Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda

5. Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda
6. Neonatal tromboz öyküsü olanlarda (75,76)

Trombofili araştırmasına Faktör V Leiden, protrombin 20210A (Faktör II G20210A) mutasyonu ve antifosfolipid antikorları varlığı incelemeleri ile başlayıp, ardından daha az sıklıkta rastlanan AT-III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmanın uygun bir yaklaşım olduğu tavsiye edilmektedir (76).

Antitrombin-III (AT-III) Eksikliği : Karaciğerde sentezlenen tek zincirli glikopeptittir ve sentezi için K vitamini gerekmez. AT-III önemli bir koagülasyon inhibitörüdür ve serpin (serin proteaz inhibitörü) süper ailesinin bir üyesidir. Başlıca trombinin inhibitörüdür, ayrıca diğer aktif serin proteazları da (IXa, Xa, XIa, XIIa ve kallikrein) inhibe eder (77). Ek olarak FVIIa-doku faktörü kompleksinin ayrılmasını hızlandırmakta ve yeniden oluşumunu engellemektedir. AT-III eksikliği ailesel tromboz ile ilişkilendirilmiş kalıtsal anormalliklerin ilkidir. Egeberg 1965 yılında trombotik olayların meydana gelmesinde plazma AT-III konsantrasyonunun azaldığını Norveçli ailelerde tanımlamıştır (78). Kadın ve erkeklerin eşit oranda etkilendiği bilinmektedir. Heterozigot AT-III eksikliği VTE için risk artışı ile ilişkili olup, homozigot AT-III eksikliği ise son derece nadirdir ve yaşamla bağdaşmadığı düşünülmektedir. AT-III için gen kodu kromozom 1q23-25'de lokalizedir, zincir DNA'da 13.4 kb ve 7 eksone sahiptir (79). AT-III eksikliği Tip I (AT-III molekülü az miktarda sentezlenir, miktarın azlığına bağlı olarak fonksiyonel testlerde bozuk bulunur) ve Tip II (AT-III miktar olarak normal ancak fonksiyonu bozuktur) olarak ikiye ayrılır (80). AT-III eksikliği nadir bir hastalık olup, genel popülasyonda prevalansı farklı çalışmalarda 0.2/1000 ile 11/1000 arasında gösterilmektedir. Antitrombin-III eksikliği olan hastaların %55'inde VTE olayları gözlenmektedir. Heparin bağlayıcı domaindeki defektli heterozigot bireylerde, VTE olayların sıklığı %6 olarak bildirilmektedir (81). Venöz tromboembolik olaylar hastaların %42'sinde spontan olarak ortaya çıkarken, diğerlerinde ise gebelik, oral kontraseptif kullanımı, travma veya cerrahi girişim sonrası görülmektedir (82). AT-III aktivitesi normalde %80-120 arasında olup %50'nin altındaki değerler AT-III eksikliğini gösterir. Trombozun akut döneminde, heparin ve L-aspariginaz kullananlarda, karaciğer

yetersizliğinde, nefrotik sendromda, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromunda, preeklampside, oral kontraseptif kullananlarda, postoperatif dönemde, plazmaferez uygulananlarda edinsel olarak AT-III düşük bulunur.

Protein C ve Protein S Eksikliği: Protein C ve protein S eksiklikleri antikoagülan sistemin aktivasyonunda bozukluğa neden olur. Protein C endotelial reseptörlere trombinin bağlanmasından sonra aktive olur. Aktive protein C, faktör Va ve faktör VIIIa'ya bağlanır ve bu faktörleri inaktive eder, böylece pıhtı oluşumu inhibe olur. Protein S, aktive protein C için nonenzimatik kofaktör gibi davranır, bu durum reaksiyonların etkinliğini artırır. Protein C ve protein S eksikliği hiperkoagülabilitate ve VTE için risk artışı ile ilişkilidir. Protein C geni kromozom 2q13-14 üzerinde lokalizedir. Protein C geninde mutasyon fonksiyon kaybına ve protein C eksikliğine yol açmaktadır. Protein C eksikliği Tip I (fonksiyon ve immunolojik olarak düşük plazma konsantrasyonu) ve Tip II (antijen seviyeleri normal fakat fonksiyonel olarak bozuk) olarak gruplandırılmıştır. Yüz altmış bir farklı protein C gen mutasyonu raporlanmıştır, çoğu missense tip mutasyona sahiptir. Ailesel protein S eksikliği kalıtım paterni genellikle otozomal dominanttır. Protein S karaciğerde, endotel hücrelerinde, megakaryositlerde ve testiste sentezlenir. Sentezi K vitaminine bağımlıdır. Plazmada %40'ı serbest, %60'ı C4b-bağlayıcı protein ile bağlı dolaşır. Sadece serbest kısmı aktive protein C'ye kofaktörlük yapar. Protein S yetmezliği Tip I (total ve serbest Protein S de azalma ile kantitatif yetmezlik), Tip II (total ve serbest protein S antijen seviyeleri normal ve aktivitede azalma ile karakterize) ve Tip III (total protein S seviyeleri normal olup serbest protein S seviyeleri düşük) olarak sınıflandırılır (80). Genel popülasyonda protein C eksikliği prevalansı yaklaşık 1/300, protein S eksikliğinin prevalansı ise %0.03 ile %0.13 arasında olduğu tahmin edilmektedir (83,84). Protein C ve protein S eksikliği için taşıyıcılık trombotik risklerle ilişkilidir ve yaklaşık 10 kat artmış risk bulunmuştur. Homozigot protein C ve protein S eksikliği genellikle purpura fulminan olarak bilinen birkaç klinik fenotipten oluşmaktadır. Purpura fulminan doğumdan sonra mikrosirkülasyonda yaygın trombüsler ile karakterizedir, fakat homozigot protein C eksikliği ılımlı formları gecikmiş ataklar ile kendini gösterir. AT-III, protein C ve

protein S eksikliği venöz tromboemboli için bağımsız risk faktörüdür, bu üç anormalliğin bir arada bulunması VTE'li vakaların %5-15'inde saptanmıştır (85).

Aktive Protein C Rezistansı (APCR) ve Faktör V Leiden Mutasyonu:

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) değişikliklerinde plazmaya aktive protein C eklendiğinde kanama zamanında uzama beklenmektedir. Fakat 1993'te Dahlback ve ark.'ları VTE'li bazı hastalarda uzama olmadığını saptamışlardır, bu fenomen aktive protein C rezistansı (APCR) olarak tanımlanmıştır. APCR net olarak trombozis insidansında artış ile ilişkilidir. Sonradan yapılan araştırmalarda bu fenotip VTE'li hastaların % 20-50'sinde gösterilmiştir (86). Kalıtsal APCR birçok vakada, faktör V'de nokta mutasyonun fonksiyon kazanması sonucunda; aG → A transizyonu 1691 pozisyonlu nükleotidde 506 pozisyonundaki aminoasitlerin (glutamin ile argininin) yer değiştirmesine yol açmaktadır (Faktör V molekülünde aktive protein C için yarı alanı). Bu nokta mutasyonu ilk kez 1994' de tanımlanmış ve Faktör V Leiden (FVL), FVR Q yada FV: Q olarak adlandırılmıştır (87). Faktör V mutasyonu önemli ölçüde VTE'ye yatkınlığı artırmakta ve hiperkoagülabilité durumuna neden olmaktadır, aktive protein C aracılı rezistansı nötralize etmektedir. Faktör V Leiden mutasyonu için heterozigot olanlarda VTE için 3-8 kat risk artışı bulunmaktadır, homozigot olanlarda ise trombotik risk artışı 50-100 kat arasındadır (88) . Faktör V Leiden taşıyıcılığı Kafkas ırkında çok yaygındır, popülasyonda görülme sıklığı %1-15 arasındadır. Faktör V Leiden mutasyonu, VTE'li vakaların %10-50'sinde mevcut olup genellikle tek mutasyondan meydana gelmektedir (89).

Faktör II G20210A Mutasyonu: Protrombin (Faktör II) trombinin prekürsörü olup, koagülasyon kaskatının son basamak ürünüdür. Protrombin sentezi vitamin K'ya bağımlı olup, karaciğerde sentezlenir. VTE'nin etyolojisinde 1996 yılında yeni bir genetik faktör ihtiva ettiği bulunmuştur. Faktör II geninin 3'-translasyona uğramamış bölgesinde 20120 pozisyonundaki nükleotidlerin G → A transizyonu (Faktör II G20210A) hiperprotrombinemi ile ilişkilidir. G →A değişimi protrombin sentezini mRNA ve protein sentezi düzeyinde artırmaktadır. Mutasyon otozomal dominant geçişlidir. Bu mutasyonu heterozigot taşıyanlarda protrombin düzeyi 1.3 kat, homozigot taşıyanlarda 1.7 kat artmakta plazma protrombin

düzeşinin artışı da tromboz eğilimi ile sonuçlanmaktadır. Bu mutasyon genel populasyonda % 1-3 iken VTE'li hastaların %6-18'inde mevcuttur (90). Faktör II G20210A mutasyonu da rekürren VTE için artmış risk oluşturmaktadır(91).

Faktör V: Aktive faktör V (faktör Va) protrombinaz kompleksinde kofaktör bir proteindir, serin proteaz faktör Xa ile birlikte, protrombinin aktive trombine dönüşümünden sorumludur. Faktör Va ayrıca aktive protein C tarafından faktör VIIIa'in indirgenmesinde kofaktör olarak yardım eder (77).

Faktör VIII Seviyesinde Artış: Faktör VIII'in yüksek plazma seviyeleri VTE için artmış risk ile ilişkilidir. Leiden trombofili çalışmasında, faktör VIII'in plazma seviyesi 150 IU/dl'nin üstünde olan VTE'li hastalarda riskin 5 kat arttığı bulunmuştur (92). VTE'li hastalar arasında faktör VIII'in yüksek plazma seviyelerinin prevalansı yaklaşık olarak %20'dir (93). Yüksek faktör VIII seviyeleri akut faz reaksiyonunda da görülmektedir. Yüksek faktör VIII seviyelerinin hangi mekanizma ile tromboz yaptığı net değildir (94).

Hiperhomosisteinemi: Hem arteryal hemde venöz tromboza neden olduğu ispatlanmış tek kalıtsal trombofili nedenidir. Hiperhomosisteinemi değişik mekanizmalar ile tromboz gelişimini tetiklediği düşünülmektedir. Süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijenlerin yapımına neden olarak endotel hücrelerini etkilediği; düz kas hücrelerine etki ederek proliferatif cevaba neden oldukları ve kollagen yapımını artırdıkları; monositlerde doku faktörü yapımını artırarak, edinsel APC direnci oluşturdıkları ve trombositlerde tromboksan sentezini artırarak pıhtılaşma sistemini etkiledikleri konusunda in vitro çalışmalar mevcuttur (83). Hiperhomosisteinemi VTE için ispatlanmış bir risk faktörüdür ve trombotik risk artışı (yaklaşık olarak 2-4 kat) ile ilişkilidir (95). Hiperhomosisteinemi ilk VTE atağı ile gelen hastaların %10'unda saptanmaktadır. Plazma homosistein konsantrasyonunu genetik ve kazanılmış faktörler etkilemektedir, bu yüzden mikst risk faktörü olarak sınıflandırılmaktadır (96). Vitamin B12, vitamin B6 ve folat, ileri yaş, kronik renal yetmezlik ve antifolik ilaç kullanımını içeren beslenme yetersizlikleri hiperhomosisteinemide kazanılmış faktör olarak rol oynar.

Homosisteinin intrasellüler metabolizmasında dahil olan iki enzim, metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve sistasyonin B-sistase (CBS)'da gen defektleri hiperhomosisteinemi ve enzim eksikliğine yol açar. MTHFR ve CBS' de çeşitli mutasyonlar bugüne kadar saptanmıştır; çoğu nadirdir ve sadece homozigotlarda klinik sonuçlar vermektedir. Bu durum multipl nörolojik yetersizlik, fizikomotor retardasyon, nöbetler, iskelet anormallikleri, lens dislokasyonu, prematüre arteryel hastalık ve VTE ile karakterizedir (97). MTHFR 677 C → T; genel populasyonda yüksek prevalanslı polimorfizm, homozigot durumlarda azalmış enzim aktivitesi ile ilişkilidir. MTHFR 1298 A → C hiperhomosisteinemi ile ilişkili olarak ve trombotik risk faktörü olarak görülmez. Fakat MTHFR 677 C → T ile heterozigot olan olgularda homosistein seviyesinde artış ve enzim aktivitesinde azalma ile sonuçlanmaktadır (98). CBS geninde (844ins68) 68-bp insersiyonu çeşitli toplumlarda yaygın bir mutasyondur. Bu gen değişikliğinin DVT'de risk ya da homosistein seviyelerine etkisi düşüktür. Hiperhomosisteinemi VTE için genetik anormallik değil bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (99).

Serum ACE: Renin anjiotensin sistemi kan basıncı, su hemostazı, kardiovasküler oluşum ve damar tonusunu düzenleyen bir sistemdir. Bu sistem anjiotensinojen, anjiotensin converting enzim (ACE) ve anjiotensin I'i içeren birkaç proteinden oluşmaktadır (100). Fibrinolitik sistem, damar içindeki fibrin pıhtısının oluşumu ile aktive olmakta ve intravasküler trombus oluşumu endojen karşıt mekanizmalar ile meydana gelmektedir. Fibrinolizis plazminojenin aktive olmasıyla başlar (101). Vasküler sistemde iki önemli plazminojen aktivatörü doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinazdır. Fibrinolizis, plazminojen aktivatörleri ve inhibitörlerinin aktivasyonu arasındaki denge ile düzenlenmektedir. Klinik ve deneysel çalışmalar fibrinolitik sistem ve renin anjiotensin sistemi arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Plasminojen aktivatör inhibitör tip1 (PAI-1) plazmadaki ürokinaz ve t-PA'nın en önemli fizyolojik inhibitörüdür (102). Anjiotensin-I, PAI-1 ürünlerinin uyarıları ve endotel hücrelerine bağlanmasıyla ACE tarafından anjiotensin II'ye dönüştürülür. ACE bradikininini azaltan, t-PA'nın önemli mediatörüdür. Azalmış fibrinolizise katkıda bulunduğu için trombotik riski artırır (102).

Serum Lipid Seviyeleri: Yüksek total serum kolesterolü, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol seviyeleri aterotrombotik hastalıklar için iyi tanımlanmış risk faktörleridir. Aterogenez üzerindeki güçlü etkilerinin yanında lipidler ve lipoproteinler, prokoagülan, fibrinolitik, reolojik faktörlerin fonksiyonları ve ekspresyonlarını ayarlayarak hemostazı etkilerler. Örneğin trigliseridler, faktör VII, PAI-1 seviyelerini ve kan viskozitesini artırır. LDL kolesterol, trombosit aktivasyonunu ve doku faktör ekspresyonunu artırır. HDL kolesterol, bazı anti-aterotrombotik özelliklere sahiptir. Bu özellikler, trombosit agregasyon inhibisyonu, viskozite redüksiyonu, doku faktör aktivitesi ve PAI-1 aktivite seviyelerinin süpresyonu ve aktive protein C ile Faktör Va inaktivasyonudur. Hemostatik sistemdeki bu biyolojik etkilerinden dolayı lipidler, venöz tromboz gelişimine katkıda bulunurlar (103).

Lipoprotein (a): Yüksek serum Lipoprotein(a) (Lp(a)) konsantrasyonları koroner kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler hastalık ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ile ilişkilidir. Lp(a)'nın major komponenti olan apolipoprotein (a), apolipoprotein-100'e disülfid eklenmesi ile elde edilir. Lp(a)'nın in vivo ve in vitro deneylerde plazminojen ile fibrin için yarışarak fibrinolizisin tamamlanmasını engellediği görülmüştür. Lp(a) aterom plaklarında bol miktarda bulunmaktadır. Trombogenesis ve aterosklerozis arasında direkt ilişki oluşturmaktadır. Lp(a)'nın yapılan birçok deneyde ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş olmasına rağmen birkaç deneyde VTE açısından risk faktörü olarak belirtilmiştir. Lp(a), protrombotik anormallik sonucu kan koagülasyonu faktörlerini etkilemekte ve VTE klinik bulgularının ortaya çıktığı düşünülmektedir. Lp(a) plazminojen aktivasyonunu inhibe etmektedir; bunu streptokinaz, t-PA ve plazminojenle yarışarak yapmaktadır. Doku plazminojen aktivatör reseptörleri endotel hücreler ve trombositler üzerinde bulunmaktadır. Lp(a), plasminojen ile yarışarak proteolitik aktiviteden plazminojeni yoksun bırakmaktadır. Lp(a) fibrin, trombosit ve hücre yüzey reseptörleri ile ilişkili olarak fibrinolizisi bozmaktadır. Lp(a)'nın doku plazminojen aktivatörüne bağlanıp inhibe ettiği de düşünülmektedir. Trombogenesis ve aterosklerozis ile Lp(a)'nın direkt ilişkili olduğunu göstermektedir (104).

Lökosit- Endotelyal Adezyon Molekülleri: İmmün ya da inflamatuvar yanıt sürecinde damar endotelyumu ile lökositlerin etkileşimi 1995'te değerlendirilmiştir.

Selektinler: Selektin ailesi endotelyal (E), platelet (P) ve lökosit (L) tarafından belirlenmiş üç proteini kapsamaktadır. E-selektin ve P-selektin endotelyal hücreler tarafından oluşturulmakta ve L-selektin sadece lökositlerde bulunmaktadır. Selektinlerin genel yapısal özellikleri NH₂-terminal C-tip (Ca bağımlı) lektin benzeri bağlayıcı alanın varlığı, epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri bölge kompleman düzenleyici proteinlerde görülür. Selektin ailesi için genler kromozom 1'de bağlıdır, diğer kompleman bağlayıcı proteinler ve faktör V için genler bu alanda yerleşmiştir (105).

P-Selektin: P-selektin, hücre adezyon reseptörleri selektin ailesinin bir üyesidir. Spesifik karbohidratlı ligandlara bağlanmaya aracılık eder. P-selektin trombosit alfa granüllerinin membranında ve Wiebel-Palade cisimcikleri adında endotelyal hücrelerin depo granüllerinde bulunur. Wiebel- Palade cisimciklerinin ana bileşeni von Willebrand faktördür (vWF). Bu faktör hemostazda 2 temel fonksiyonda rol oynar; damar duvar yaralanmasında trombosit adezyonuna aracılık eder ve koagülasyon faktör VIII'i taşır, Wiebel-Palade cisimciklerinde direkt oluşur ve eksikliğinde P-selektin endotelyal hücrede hatalı lokalize olur. Wiebel-Palade cisimciklerini trombin ve histamin gibi mediatörler tarafından tetiklenir. Aktivasyon ile, trombositlerde benzer şekilde, P-selektin hücre yüzeyinde alfa granül membranına nakledilir. Hücre yüzeyinde reseptör hücre adezyonuna aracılık eder. P-selektinin anahtar rolü, inflamasyonda lökosit etkileşimlerinde lökosit migrasyonunu sağlamaktır. P-selektinin yüksek seviyeleri dissemine intravasküler koagülopati, trombotik trombositopenik purpura ve heparinin neden olduğu trombositopeni (HİT) gibi trombosit tüketici hastalıklarda bulunmuştur. Ayrıca, plasmada P-selektinin artmış seviyeleri koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon gibi çeşitli hastalıklarda görülür. P-selektin inflamasyon ve trombosit-lökosit etkileşim bölgelerinde lökositin migrasyon ve adezyonunu düzenler ve fibrin formasyonunu ve trombus oluşumunu destekler (106).

E-Selektin: Son zamanlarda venöz trombozlu hayvan modelleri E-selektinin trombüs oluşumunu ve trombüsün fibrin içeriğini düzenlediğini düşündürmüştür. Selektinler, lökositlerin endotel hücrelerde yuvarlanmasına aracılık eder. E-selektin yalnızca endotel hücrelerden salınır, endotel hücrelerinin uyarılmasından sonra E-selektin hücre yüzeyinden proteolitik olarak ayrılır (107). E-selektin endotel için spesifik olduğundan aterosklerozun tedavisinde ve patofizyolojisinde ilişkili olduğu düşünülmüştür. Solubl E-selektinin (sE-selektin) artmış seviyeleri sitokin stimülasyonu, enzimatik birleşme, membran integrinlerinin kaybı, nekroz ya da apoptozis ile ortaya çıkmaktadır (108,109). Mekanizmaların hepsi, hipertansiyon, ödem ve renal fonksiyon bozukluğu gibi patofizyolojik olaylar sonucunda endotelde bozulma ve muhtemelen fonksiyonel hücre hasarına karşıt etki ile seviyesini artırır. Sigara içimi, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabette sE-selektinin yüksekliği bulunabilir. Ateroskleroz ile birlikteliği kanıtlanmıştır ve prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir, ayrıca buna karşıt görüşlerde bulunmaktadır (110,111).

Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1): Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1, CD106), sitokin aktive edici endotel ve immünglobulin süpergen ailesine ait olan monositler tarafından sentezlenen bir ligandır. Bu molekülün reseptörü-integrin VLA-4 (very late antigen-4) de bu hücreler tarafından sentezlenir ve aynı zamanda karşıt etki yaparak hücrel birleşmeyi sağlar. VCAM-1'in fonksiyonu lökositleri (özellikle mononükleer hücreleri) inflamasyon bölgesine toplamaktır (örneğin; aterosklerotik plak, venöz tromboz). Soluble formunun (sVCAM-1) aterosklerozda, ağır hipertrigliseridemi ve DVT'nin akut fazında arttığı gösterilmiştir (112).

Intraselluler Adhezyon Molekülü-1 (ICAM-1): İmmünglobulin süper gen ailesinin bir üyesidir. Diğerleri VCAM-1, PECAM ve ICAM-2 dir. ICAM-1 lökosit, fibroblast, epitelyal ve endotel hücrelerden salınır. Endotel hücre membranında lökosit adezyon ve transmigrasyonuna yardımcı olur (113). VCAM-1 ve ICAM-1 aterosklerotik plaklarda ortamda sürekli olarak bulunmaktadır (114). sICAM-1'in inflamasyonda prototipik belirteç olarak düşünülmekte ve bakteriyel sepsis, tip II diyabet, preeklampsi ve aterosklerozda ekspresyonu artmaktadır. sICAM-1'in

fonksiyonu net değildir, fakat inflamasyonda ayarlama rol oynadığına dair açıklamalar vardır (115).

Intraselluler Adhezyon Molekülü-3 (ICAM-3): İmmunglobulin süper gen ailesinin bir üyesi olup LFA-1 için ligand fonksiyonuna sahiptir. LFA-1 için tanımlanmış 3 reseptör vardır bunlar ICAM-1, ICAM-2 ve ICAM-3'tür. LFA-1 lökosit adezyon molekülleri için lökosit integrin ailesinin bir üyesidir. ICAM-3 124 kDa ağırlığında bir glikosilat proteindir. ICAM-3 istirahat halindeki lenfosit, monosit ve nötrofillerden eksprese edilir, hücredeki LFA-1 ligandına bağlanır (116). Crohn hastalığı, Hodgkin ve non-hodgkin lenfomada endotel hücrelerinin uyarılmasıyla ICAM-3 eksprese edilir (117).

Eser Elementler

Çinko: Çinko çoğu biyolojik fonksiyonlar için gerekli bir elementtir. DNA yapısında ve metabolizmasında yer almaktadır. Hücre membranında stabilizasyon ve fonksiyonunda düzenleyici etkiye sahiptir. Deneysel ve klinik çalışmalarda plazma pıhtılaşma faktörlerine etkisi, trombosit agregasyonu, endotel hücreleri ve bunların arasında etkileşim ile hemostazı etkilemediği gösterilmiştir. Çinko hemostazda primer olarak hücre membranında fosfolipidlerin dağılımı ve sentezi, sekonder olarak kan pıhtısı ve kan fibrinolizisi, oksidatif stres ve mikrosirkülasyon fonksiyonlarında etkilidir (118).

Bakır: Dolaşımdaki bakır konsantrasyonu birkaç faktöre duyarlıdır, beslenme ile direkt ilişkisi yoktur. Kadınlarda plazma ya da serum bakır konsantrasyonu erkeklerden anlamlı olarak daha yüksektir ve oral kontraseptiflerin içindeki östrojen genç bayanlarda plazma bakır konsantrasyonunu artırmaktadır (119). Fisher ve Nielson tarafından yapılan çalışmada östrojen replasman tedavisi kullanan postmenopozal kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Plazma bakır konsantrasyonunda artışa neden olan diğer durumlar gebelik, infeksiyon ve inflamasyondur (120). Romatoid artritte karakteristik olarak serum çinko düzeyi düşük, serum bakır düzeyi yüksektir (121). Myokardiyal iskemi ve dilate

kardiomyopatili hastaların takibinde serum bakır düzeyinin arttığı gösterilmiştir (122).

Vitamin B12 ve Folik Asit: Vitamin B12, DNA sentezinde önemli rol oynar. Şiddetli vitamin B12 eksikliği nörolojik ve hematolojik sistemlerden ikisi ya da her birini içeren sendromlar ile kendini gösterir. Vitamin B12 eksikliği genellikle anemi ya da makrositoz ile ortaya çıkmasına rağmen, nörolojik belirtiler bazen hematolojik hastalıklardan önce ortaya çıkabilir (123). Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda homosisteinin serum seviyesi yükselir. Hiperhomosisteinemi myokardiyal infarktüs, inme ve venöz tromboziste artmış risk ile ilişkilidir (124). Buna rağmen, vitamin B12 eksikliği olan hastalarda hiperhomosisteinemi ve trombotik komplikasyonların gelişimi net değildir (125). Plazma homosistenin konsantrasyon yüksekliği arteriyel hastalıklar ile ilişkili olup folik asit, vitamin B12 yada vitamin B6 eksikliği bu durumu yansıtmaktadır (126,127). B vitaminleri ve vasküler hastalıklar arasında da ilişki bulunmaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalarda folik asit ve vitamin B12'nin düşük seviyeleri aterosklerozlu hastalarda sık görüldüğü ve kardiovasküler hastalıklarda risk artışına neden olduğu gösterilmektedir (128).

2.1.4. Patofizyoloji

2.1.4.1. Hemodinamik Özellikler

PTE'nin patofizyolojik etkileri hem pulmoner arter sisteminde mekanik tıkanıklığa hem de vazoaaktif ve bronkoaktif mediyatörlerin salınmasına bağlıdır. Mediyatör salınmasında temel nokta akciğerde trombosit degranülasyonudur. Trombosit degranülasyonu sonucu açığa çıkan mediyatörler; prostoglandinler, katekolaminler, seratonin ve histamindir. Bunlar bronkokonstrüksiyonla birlikte pulmoner arterde vazokonstrüksiyona neden olurlar. Vazokonstrüksiyon öncelikli etki olup ventilasyon/ perfüzyon bozukluğu ile sonuçlanmaktadır (129).

PTE'nin patofizyolojik etkileri şunlardır:

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

Vasküler obstrüksiyon, nörohümorale ajanlar ya da pulmoner arter baroreseptörlerinden kaynaklanan pulmoner vasküler rezistans artışı; sağdan sola şantlardan hipoksemi ve vasküler obstrüksiyondan alveolar ölü boşluk artışı ile gaz alışverişinde bozulma, gaz alışveriş yüzeyinde azalma nedeniyle karbonmonoksit transferinde bozulma; irritan reseptörlerin refleks uyarılmasıyla alveolar hiperventilasyon; bronkokonstrüksiyon ile hava yolu rezistansında artma; akciğer ödemi, akciğer hemorajisi ve sürfaktan kaybı ile pulmoner kompliansta azalma meydana gelir (26).

Sağ Ventrikül Disfonksiyonu: PTE'de hemodinamik yanıt; nörohümorale yanıt, kardiyopulmoner hastalıkların bir arada olması ve embolinin boyutuna bağlıdır. Pulmoner vasküler yatakta nörohümorale maddelerin azalması ve pulmoner arter obstrüksiyonu sağ ventrikül afterloadında artışa neden olur. Progresif sağ kalp yetmezliği kardiyak debi azalmasıyla sonuçlanır ve çoğu vakada akut PTE'den ölüm meydana gelir. Sağ ventrikül basıncında ani yükselme anatomik bitişiklik nedeniyle sol ventrikül fonksiyonlarını kötü etkiler. Orta derecede sağ ventriküler hipertansiyonunda interventriküler septum sol ventriküle doğru yer değiştirir, sol ventrikül diyastolik doluş ve end-diyastolik volum azalmasıyla sonuçlanır. Sağ ventrikül aşırı yüklenmesiyle koroner arter perfüzyon basıncında azalmayı takiben progresif sağ ventriküler iskemi ve yetmezlik meydana gelir. Sonunda sağ ventriküler infarkt, dolaşım arresti ve ölüm meydana gelir (130). Akut PTE'de

pulmoner damar direnci artar. Önceden kardiopulmoner rahatsızlığı olmayan hastalarda PTE nedeniyle ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) 40 mmHg'ya yükselebilir. Önceden pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda PTE gelişmesi halinde ise PAB daha da artabilir. Nadiren kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu olan bazı hastalarda PAB sistemik arter basıncını geçebilir (131).

2.1.4.2. PTE'nin Akciğere Etkileri

Pulmoner arterde tıkanan bölgede ventilasyon normal iken perfüzyonun bozuk olması nedeniyle alveoler ölü boşluk mesafesi artar ve tıkanıklığın distalinde sürfaktan yapımının bozulmasına bağlı atelektaziler oluşur.

Hipoksemi: Akut PTE zemininde arteryal hipoksemi gelişimini açıklayan birçok mekanizma vardır. Ventilasyon perfüzyon uygunsuzluğu pulmoner oksijen transfer bozukluğunun en sık nedenidir (132). Normal akciğerin aksine ventilasyon kan akımına iyi uyum sağladığından PTE kan akımının yeniden dağılımını sağlar. Öyle ki bazı kan değişim ünitelerinde ventilasyon perfüzyon(V/P) oranı daha düşük olurken bazılarında daha yüksek olur. Ventilasyonun kapiller kan akımına oranının düşük olduğu gaz değişim ünitelerine venöz kan aktığında arteryal hipoksi ortaya çıkar. Sürfaktan kaybı ve alveolar hemoraji sonucu oluşan atelektazide V/P oranında azalmaya ve hipoksemiye yol açar. Venöz kanın akciğerde havalanan gaz değişim ünitelerine uğramadan sistemik arteryal dolaşıma geçmesiyle alveolar düzeyde şant meydana gelir. Ayrıca PTE'de basınç artışı genellikle patent foramen ovale yoluyla intrakardiyak şant oluşumuna neden olur. Pozitif hava yolu basıncı, pulmoner damarlara baskı uygulayarak pulmoner damar direncini artırır. Pulmoner emboli sağ ventrikül yetmezliğine yol açtığında venöz kanda düşük oksijen basıncı da arteryal hipoksemiye neden olur (132). Masif PTE'de olduğu gibi kardiyak debi metabolik ihtiyaçları karşılamada yetersiz kalırsa V/P dengesizliği daha da artar (133).

Hiperpne ve Alveolar Hiperventilasyon: Akut PTE ventilasyonu stimüle ederek klinikte artmış solunum sayısı olarak kendini gösteren ventilasyon artışına neden olur. Bunun da nedeni pulmoner vasküler yatakta oluşan obstrüksiyon

nedeniyle artmış fizyolojik ölü boşluğu telafi etmek ve böylece parsiyel arteryal karbondioksit basıncının (PaCO₂) artmasını engellemektir. Bununla beraber PaCO₂ oranı tipik olarak 35 mmHg'nın altına düşer. Bu bulgu da hiperpnenin amacının sadece PaCO₂ düzeyini normal sınırdaki tutmak olmadığını gösterir. Aynı şekilde alveolar hiperventilasyon da hipoksemiye bağlı görünmemektedir. Çünkü bu durum arteryal oksijenizasyon iyi olduğunda da meydana gelmektedir ve destek oksijen tedavisi ile gerilememektedir. Sonuçta alveolar hiperventilasyonun oluşum mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, tıkanan damarların bulunduğu akciğer parankiminden kaynaklanan refleksler aracılığı ile meydana geldiği düşünülmektedir (133). Akciğer parankiminin üç farklı oksijen kaynağı olması nedeniyle pulmoner infarktüs PTE'de pek görülmez. Pulmoner infarktüs oluşması için pulmoner arter, bronşiyal arter ve hava yollarından ikisi infarktüs gelişmeden önce bozulmalıdır. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalık olmadan infarktüs gelişmesi çok nadirdir. Kardiyopulmoner hastalık varlığında ise bu oran %20'dir (134). İnfarktüs akciğer dokusunun nekrozuna yol açar. Ancak yetersiz kan akımı her zaman nekroza neden olmaz. Damar endotel hücrelerinin hipoksiye oldukça duyarlı olması nedeniyle akciğer dokusunun hafif geçici iskemilerinde kapiller, arteriyoller ve venüllerde dilatasyon oluşur. Bu durum artmış vasküler permeabiliteye neden olur. Tromboembolizm ve infarktüsteki kaynaklanan pulmoner hemorajiler multipl olabilir. Özellikle alt loblarda ve genellikle periferik akciğer dokusunda yer alır. Koni şeklinde tabanı plevraya ucu hiler bölgeye bakan görünüm oluşur (135). Pulmoner hemoraji genellikle PTE'nin 4-7. günlerinde rezorbe olur, ancak infarktüs oluşmuşsa rezolüsyon 3-5 haftaya kadar uzamaktadır. Tam rezolüsyon olmadan rezidüel bulgular kalabilir. Bunlar lineer skar, plörodiafragmatik yapışıklıklar ve lokalize plevral kalınlaşmadır (136). Pulmoner embolide trombus genellikle ilk 48 saatten itibaren başlayan ilk hafta içinde fibrinolizis ile rezolüsyona uğrar ve rekanalizasyon başlar. Tam rekanalizasyon daha uzun sürede 4-8 haftada tamamlanır. Büyük trombuslar mekanik olarak parçalanır. Ancak tekrarlayan ve çok fazla miktarda olan PTE'de fibrinolitik sistem işlemez hale gelebilir. Bir bölgede infarktüs oluşmuşsa o bölgede sekel kalabilir ancak atelektazi ve hemorajiler sekelsiz düzelebilir.

2.1.5. Klinik

Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolusyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezerv durumuna göre değişebilir. Klinik bulgular ve belirtiler; nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve bacak şişliğidir. Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, inspiryum sonu raller, P2 sesinde şiddetlenme, ateş, konfüzyon, wheezing, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şok olabilir (2,137). Olguların %90'ında nefes darlığı, göğüs ağrısı veya bayılmanın biri veya birkaçı bulunur (20). Önceden bilinen kalp akciğer hastalığı olmayan PTE'li olgularda %97 oranında nefes darlığı, taşikardi veya göğüs ağrısı izlenmektedir (138). Nefes darlığı ile birlikte veya yalnız plörotik göğüs ağrısı PTE'nin en sık klinik bulgusudur. Bu ağrı distal vasküler yapılarda bulunan embolinin plevral irritasyonuna ve pulmoner infarkta bağlıdır. İzole nefes darlığı daha çok santral arterlerdeki embolilerde görülür. Nefes darlığı ile birlikte substernal angina benzeri ağrı bulunması sağ ventriküler iskemiye gösterir. Bilinen kalp akciğer hastalığı bulunanlarda PTE durumunda progresif seyirli nefes darlığı tek bulgu olabilir. Ciddi hemodinamik bozukluğa neden olan santral PTE'li olgularda bayılma ve şok meydana gelebilir. Bu klinik bulguların duyarlılıkları ve özgüllükleri düşüktür (139). Ancak klinik bulgular, özellikle en sık karşımıza çıkan tablo olan submasif embolide yetersiz kalmaktadır. Dispne, takipne, taşikardi, plevra ağrısı, öksürük ve hemoptizi gibi semptomlar sadece PTE'ye spesifik değildir. Dolayısı ile tek başına klinik yaklaşım pulmoner emboli tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır (140).

Pulmoner tromboemboli hastaları klinik olarak üç grupta incelenir:

1) Masif PTE: Dolaşımsal kollapsa yol açacak kadar büyük bir embolinin santral pulmoner artere yerleşerek pulmoner damar yatağının büyük kısmından geçen kan akımının durması halidir. PTE'nin ağır formu olup hastalarda tedaviye dirençli hipotansiyon ve hipoksemi mevcuttur. Genel olarak bu etkilerin oluşması için pulmoner arteriyel dolasının %40-50'sinden fazlasının tıkanması gerekir (141).

Masif PTE'ye bağlı Őok ve/veya hipotansiyon, yeni başlamış aritmi, sepsis veya hipovolemi olmaksızın sistemik kan basıncının <90 mmHg olması olarak tanımlanır (20). Pulmoner ve kardiyak hastalığı olan hastalarda daha dūřuk pulmoner arter oklūzyonlarında bile masif PTE semptomları gōrōlebilir. Masif PTE tōm PTE olgularının %5'inde gōrōlūr ve mortalitesi %40 civarındadır (141).

2) Submasif PTE: Daha hafif bir klinik olan submasif PTE oksijen tedavisi ile dōzeltilebilen hipoksemi ve normal sistemik hemodinami Őeklinde gōrōlūr. Eęer zamanında tanı konur ve tedavisi yapılırsa mortalitesi %2 civarındadır. Teřhis ve tedavideki yetersizlik durumunda ise mortalite 10 kat artmaktadır (141). Submasif PTE grubunda normal sistemik basınç olmasına rağmen aynı zamanda orta derecede veya Őiddetli saę ventrikōl disfonksiyonu saptanabilir. Eęer tedavi edilmezse bu durum saę ventrikōl infarktōsüne ilerleyerek, hipotansiyon ve Őlōmle sonuēlanabilir. Bu durumdaki hastalar iēin basit antikoagōlan tedaviden ziyade daha agresif tedaviler dūřōnōlmelidir (142).

3) Non-masif PTE: Sistemik kan basıncı ve saę ventrikōl fonksiyonları normal bulunur. Kōēuk trombōslerin neden olduğu tekrarlayan emboliler sonucu kronik pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Uzun sōreli nedeni aēıklanamayan nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma ve pulmoner hipertansiyonu olan olgularda non-masif PTE dūřōnōlmelidir (143).

2.1.5.1. Pulmoner Embolide Klinik Skorlama

PTE'nin tanısı klasik semptom ve bulguların çoęu vakada olmaması nedeniyle ēok zordur. PTE, Őnceden kardiyak rezervi ēok iyi olan sağlıklı hastalarda silik bulgular ile ortaya ēıkabilir. İleri yaşta, akut koroner sendrom yada KOAH ekzesarbasyonu gibi diğer hastalıklarda PTE maskelenebilir. PTE'nin doğru tanısı KKY veya pnōmoni ile birlikte olduğunda zordur (26). ēok merkezli bir ēalıřma olan Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) ēalıřmasında olgular yōksek, orta ve dūřuk klinik olasılık olarak gruplara ayrılmıştır. Buna gōre yōksek olasılık grubundakilerden % 68'ine, orta olasılık grubundakilerden

%30'una, düşük klinik olasılık grubundakilerden %9'una PTE tanısı konulmuştur (144). PTE kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. Bu amaçla iki skorlama yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlamalardan ilki; Wells skorlaması olup, "Canadian" skorlaması olarak da bilinir (Tablo 2.5). İkinci skorlama ise modifiye Geneva skorlamasıdır (Tablo 2.6).

Tablo 2.5. Wells Klinik Olasılık Skorlaması

Değişken	Puan
DVT semptom/bulguları	3
Muhtemel PTE tanısı	3
Kalp hızı>100	1.5
4hafta öncesinde immobilizasyon/cerrahi	1.5
Geçirilmiş DVT/PTE	1.5
Hemoptizi	1
Malignite	1
Toplam puan	Test olasılığı
<2	Düşük
2-6	Orta
>6	Yüksek

Tablo 2.6. Modifiye Geneva Skorlaması

Bulgu	Puan
> 65 yaş	1
Daha önce DVT veya pulmoner tromboemboli öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi işlem veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4
0-3 puan : Düşük olasılık	
4-10 puan: Orta olasılık	
≥11 puan : Yüksek olasılık	

2.1.6. Pulmoner Embolide Tanı Yöntemleri

Pulmoner embolide klinisyenin şüphesi tanıya varmada en temel noktadır. Erken ve doğru tanı birçok acil hastalıkta olduğu gibi PE’de de hayat kurtarıcıdır. Hastalara zamanında ve doğru tanı konduğunda mortalite %10’un altına düşmektedir. PE tanısında genel olarak semptomların ve klinik bulguların duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür (145).

2.1.6.1. Laboratuvar Bulguları

D-dimer: D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombusü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (146,147). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (9,148). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik vb.

durumlarda da test pozitif bulunabilir (148). D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (9). Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için Mikrolateks , “ Red cell “ aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır (148-151). Bu testler arasında klasik Lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve Turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır (151). D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanması için kullanılır (9,148,152-154). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PTE'yi dışlatamaz. Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir. PTE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, PTE'yi tek başına dışlayamaz (negatif prediktif değer <%80) (148).

Arteriyel Kan Gazları: Akut PTE'li hastalarda arteriyel hipoksemi ve respiratuar alkaloz sık gözlenen değişikliklerdir. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (138,139). Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Arteriyel kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da bir fikir verebilir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (155).

Akciğer Grafisi: PTE'de saptanabilecek akciğer grafi bulguları Tablo 2.7'de sunulmaktadır. Bu bulgular PTE'ye özgü değildir Akciğer grafisi normal olan ancak hipoksemi saptanan bir hastada hava yolu obstrüksiyonu bulguları da yoksa PTE kuşkusu ön plana çıkarılmalıdır. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer grafisi normaldir (138,156,157).

Tablo 2.7. Pulmoner tromboembolide görülen akciğer grafisi bulguları

Çizgisel (subsegmental) atelektazi
Plevral sıvı
Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
Diyafragma yükselmesi
Pulmoner arter genişlemesi (Fleishner bulgusu)
Ani damar kesilmesi
Sağ ventrikül belirginleşmesi
Lokal damarlanma azalışı – saydamlık artışı (Westermark bulgusu)
Normal grafi bulguları

Elektrokardiografi (EKG): Akut PTE'nin EKG bulguları genellikle nonspesifik olmakla birlikte T-dalga, ST segment değişiklikleri ve sol veya sağ eksen sapması şeklindedir. Görülen değişiklikler sağ ventrikül dilatasyonuna bağlıdır. Pulmoner embolinin en sık rastlanan EKG bulgusu sinüs taşikardisidir, ancak atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, sağ dal bloğu ve P-pulmonale görülebilir. Büyük PTE'si olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikülde basınç artısına bağlı sağ dal bloğu ve V1-V4'te T negatifliği görülebilir. Ayrıca D1'de S, D3'te hem Q dalgası hem de negatif T (S1Q3T3) dalgası oluşur. Akut PTE'li hastalarda normal bir EKG çok nadirdir (158).

Ekokardiyografi (EKO): Noninvaziv olması ve birçok merkezde acilen uygulanabilir olması nedeniyle PTE tanısında EKO kullanımı yararlıdır. EKO'nun PTE şüphesi olan hastalarda teşhis amaçlı olarak rutin kullanımı önerilmemekle birlikte PTE tanısı konmuş hastalarda klinik riskin belirlenmesi ve prognozun tayininde daha faydalı olduğu belirtilmektedir (159). Pulmoner embolide görülen EKO bulguları; sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülde hipokinezi ve triküspit yetmezliğidir. Masif PTE'de bunlara ek olarak interventriküler septumun sola şifti ve ileri derecede pulmoner hipertansiyon (PAB>55 mmHg) görülebilir (160). Pulmoner tromboembolili olguların yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. Ekokardiyografi (EKO) masif/submasif PTE'de oluşabilecek sağ

ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır. Sağ ventrikül (RV) dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, RV disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombus varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı PTE'li hastaların EKO'sunda gözlenebilecek değişikliklerdir (161,162). Submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir (163). Ekokardiyografide RV/LV oranı ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (164). Transözefageal ekokardiyografi sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombuslar ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografi'ye göre çok daha iyi gösterir (162). Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif embolizmden kuşku edilen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır.

Spiral Bilgisayarlı Tomografi (BT): Halen birçok merkezde Spiral BT ile yapılan pulmoner anjiyografi, PTE şüpheli olguların değerlendirilmesinde birincil tarama testi olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemle mediastinal ve parankimal yapıların değerlendirilmesinin yanısıra trombusun direkt görüntülenmesi de mümkündür. Pulmoner emboli şüphesi ile yapılan bu test ile çoğu hastada aort diseksiyonu, pnömoni, akciğer kanseri ve pnömotoraks gibi hayatı tehdit edebilecek diğer hastalıklara da tanı konabilir (165). Çoğu olguda kontrast madde ile pulmoner arterlerin mükemmel vasküler görüntülenmesine rağmen konvansiyonel göğüs BT'nin tanısallık sınırlılığı, pulmoner arterin distal dallarındaki küçük embolileri saptamadaki başarısızlığıdır. Ayrıca hacim ortalamasına bağlı olarak sağ orta lob ve lingulada horizontal olarak yönelmiş damarlar kötü görüntülenebilir. Üst ve alt lobların periferik alanlarının incelenmesi yetersiz olabilir ve intersegmental lenf nodlarının varlığı yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir (25). Hem santral hem de periferik arterler incelendiğinde spiral BT'nin tanı değeri değişkendir. Hassasiyeti %53-100, özgüllüğü %81-100 olup negatif prediktif değeri ise %98 dolayındadır (165). Spiral BT'de PTE tanısı damar içindeki opasitenin damar santralinde veya

duvarında olması, parsiyel ya da total dolma defekti yapması temel alınarak konur. Akut PTE’de spiral BT kesitlerinde en güvenilir bulgu, arter içerisinde çevresinde kontrast madde geçisi olan santral dolum defektidir. Trombüs arter lümenini tamamen tıkadığında tam dolum defekti görülür. Damar duvarı ile dar açılı yapan ve lümenine doğru uzanan dolum defektleri de akut emboli lehinedir (166). BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT’nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar. Çok detektörlü spiral BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (167). BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (168,169). Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanıda önemli bir özelliktir (157).

Ventilasyon Perfüzyon (V/P) Sintigrafisi: PTE’nin karakteristik bulgusu ventilasyonu normal perfüzyonu bozulmuş parankim alanı (mismatch defekt) görülmesidir. Parankimal akciğer hastalıklarında ise hem perfüzyon hem de ventilasyon defekti görülür (match defekt) (170). PIOPED çalışmasına göre V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı olan hastaların %88’inde, orta olasılıklı olanların %33’ünde, düşük olasılıklı olanların %16’sında ve normale yakın olanların ise %9’unda anjiyografik olarak PTE tanısı konmuştur (171). Küçük mismatch defekt bir segmentin %25’inden azında, orta mismatch defekt bir segmentin %25-75’i arasında, geniş mismatch defekt ise bir segmentin %75’inin üstünde etkilendiği defektir. Değerlendirme göğüs grafisi ile birlikte yapılır. PTE tanısında pulmoner angiografi ile birlikte karşılaştırmalı yapılan çalışmalar sonucunda normal, PTE açısından düşük, orta ve yüksek olasılık sınıflamaları oluşturulmuştur. Bugün halen PIOPED tarafından belirlenen PTE olasılık sınıflaması kullanılmaktadır ve şu şekilde özetlemek mümkündür (144).

a) Yüksek olasılık: İki veya daha fazla geniş mismatch bulunmasıdır. İki geniş segmental mismatch defekti yüksek olasılık için sınır kabul edilir.

b) Orta olasılık: Bir orta dereceden, iki geniş mismatch defekte kadar ya da onların asimetrik toplamına eş olan orta veya geniş defektir. Düşük ya da yüksek olasılık olarak değerlendirmede zorluk çekilen durumlar orta olasılık olarak değerlendirilmelidir.

c) Düşük olasılık: Nonsegmental perfüzyon defektleri (kardiyomegali, genişlemiş aort, genişlemiş hilus, diyafragma yükselmesi) akciğer grafisindeki anomaliden daha büyük her perfüzyon defekti akciğer grafisi normalden her sayıdaki küçük perfüzyon defekti.

d) Normal: Perfüzyon defekti yoksa veya akciğer grafisinde görülen akciğer alanları perfüzyon sintigrafisinde de tam olarak seçilebiliyorsa sintigrafi normal olarak tanımlanır. Perfüzyon sintigrafisi PTE tanısında duyarlı ancak özgül olmayan bir tekniktir. Birçok durumda perfüzyon defekti olabilir; bu durumlar vasküler hastalıklar ve hava yolu hastalıkları olarak ikiye ayrılabilir. Perfüzyon defekti PTE, vaskülit, damara dıştan bası, primer pulmoner hipertansiyon, pulmoner venooklüziv hastalık, KKY gibi vasküler hastalıklarda; astım, bronşektazi, KOAH, pnömoni gibi birçok hava yolu hastalığında görülebilir. PTE tanısında sadece perfüzyon sintigrafisinin etkinliği %68 iken V/P sintigrafisinin etkinliği %84'dür . Tek başına orta, düşük olasılıklı V/P sintigrafisi PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. V/P sintigrafisi klinik skorlama birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/P sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar.

Pulmoner Anjiyografi: Konvansiyonel pulmoner anjiyografi PTE tanısında altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemidir. Referans metod olmasından dolayı duyarlılığı ve özgüllüğü kesin olarak bilinmemektedir. PIOPED çalışmasında duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %95-98 oranında saptanmıştır. Ayrıca pulmoner anjiyografi ile ilişkili mortalite %0.5 civarında iken major komplikasyon oranı %1.3 oranında olduğu bildirilmiştir (144). Digital subtraction anjiyography (DSA) sayesinde daha hızlı ve rahat bir çekim olanağı ile birlikte periferik trombüslerin

saptanma olasılığında artış sağlanmıştır. Dijital anjiyografinin komplikasyonları oldukça nadirdir, ancak bu işlem pahalıdır ve deneyim gerektirir (164).

Pulmoner anjiografinin endikasyonları :

a) Sintigrafinin tanısal olmadığı ve DVT'nin saptanamadığı olgularda yüksek klinik şüphenin olması

b) Klinik ve sintigrafik olarak PTE ihtimali yüksek olup, antikoagülan tedavi ile kanama riskinin yüksek olması

c) Masif PTE olasılığının olması durumunda trombolitik tedavi, pulmoner embolektomi veya inferior vena kava'ya filtre yerleştirilmesinin planlanması durumunda.

Pulmoner anjiografinin kesin kontrendikasyonları olmamakla birlikte kontrendikasyonları; alerji, böbrek yetmezliği, sol dal bloğu, ciddi konjestif kalp yetmezliği, ciddi trombositopeni ve şiddetli pulmoner hipertansiyondur (144).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): PTE araştırılmasında kullanılabilen, kateterizasyon ve iyotlu kontrast madde gerektirmeyen görüntüleme yöntemidir (172). Pulmoner anjiyografi ile ispatlanmış PTE olgularında MRG'nin sensitivitesi %95-100 iken spesifitesinin %75-100 olduğu belirtilmektedir (141). Günümüzde PTE'yi saptamada spiral BT, MRG'ye göre biraz daha yararlı olabilir. MRG'nin DVT'nin tanısında mükemmel duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması gibi bazı çekici avantajları bulunmaktadır. BT incelemesinde olduğu gibi MRG ile PTE'den başka durumların saptanması da V/P sintigrafisine göre başlıca avantajdır. Bacakların, pelvis ve akciğerlerin tek bir seansta görüntülenmesi ile hastanın VTE yelpazesinde yer alan tümör patolojileri açısından taranması gibi ek avantajları vardır (25). Bazı merkezlerde PTE tanısı için MRG kullanılmakla birlikte MRG'nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Çünkü uygulanması uzun sürmekte ve genel durumu bozuk hastaların nefeslerini tutmaları zor olmaktadır (173).

Derin Ven Trombozu İçin Tanı Yöntemleri: DVT'nin tespitinde birkaç tanısal tetkik kullanılabilir. Ancak her tanısal tetkikin avantajları ve eksiklikleri mevcuttur.

- **Ultrasonografi (USG):** Dünyanın birçok bölgesinde kompresyon USG en sık kullanılan tetkiktir. Ultrasonografinin semptomatik proksimal DVT tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerindedir. Doppler incelemesi ile birleştirildiğinde bu teknik dubleks sonografi adını alır (25).

-**Kontrast Venografi:** DVT tanısında kontrast venografi altın standart olmasına rağmen ultrasonografinin geliştirilmesi ile daha az kullanılmaktadır. Venografi, noninvazif incelemeler nondiagnostik olduğunda veya yapılması imkansız olduğunda yapılmalıdır. Yüzeysel flebit ve hipersensivite reaksiyonlarına neden olabilecek invazif bir incelemedir ancak genellikle sonuçlar güvenli ve kesindir (25).

-**İmpedans Pletismografi:** Bacaklardaki ven akımı kısa bir süre için pnömotik manşon ile durdurulur bu sırada venöz göllenmeye bağlı olarak bacak çapı artar. Manşonun gevşetilmesiyle normale dönen venöz akımına bağlı bacak çapının normale dönme hızı bir transdüser yardımıyla kaydedilir. Bacak derin venleri trombus ile tıkalı olduğunda venöz kan akımı daha yavaş olmaktadır. İmpedans pletismografinin proksimal DVT'de sensitivitesi %95 ve spesifitesi %96'dır. Ancak baldır venlerinde tanı değeri çok düşüktür. İmpedans pletismografinin duyarlılığı tümör veya hematoma gibi venöz yolu tıkayan durumlardan etkilenmektedir (25).

-**Manyetik Rezonans Görüntüleme:** DVT tanısında belirgin avantajları olan bir yöntemdir ve güvenilirdir, noninvaziv bir alternatif olarak görülmektedir. Bu tekniğin en büyük avantajı inferior vena kava ve pelvik venlerdeki mükemmel çözünürlüğüdür. Eş zamanlı bilateral alt ekstremite görüntülenmesi yapılabilir ve MRG'nin akut DVT'yi kronik DVT'den doğru olarak ayırt ettiği düşünülmektedir.

Laboratuvar Test Sonuçlarını Hangi Değişkenler Etkileyebilir?

Hiperkoagülopati durumunun varlığını tespit etmede kullanılan çoğu laboratuvar testi fonksiyonel testlerdir (koagülasyon paneli, kromogenik yöntem gibi).

Ancak bu test sonuçları sadece tromboza yatkınlığı belirlemekte kalmayıp, bununla birlikte hastanın genel durumunu (akut inflamatuvar yanıtlar, akut VTE öyküsü), sistemik hastalıklar (karaciğer yetmezliği) ve herhangi bir antitrombotik tedavi (fibrinolitik, antikoagülan tedavi) nin etkisini de yansıtır (174).

Testler için esas olarak en iyi zamanlama, hastanın klinik olarak stabil olduğu ve hiç antirombotik tedavi almadığı zamandır. Hasta akut tromboembolik bir tablo ile geldiğinde Faktör V Leiden ve protrombin G20210A genetik testleri dışında testlerin çoğu yanlış sonuç verebilir (Tablo 2.8) (174). Karaciğer yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülopati gibi sistemik hastalıklar, tromboembolik durumu olan hastaları tedavi etmede kullanılan çoğu tedavi, genetik testler dışında hiperkoagülasyon testlerinin çoğunu etkileyebilir. Fibrinolitik tedavi fibrinojen düzeylerinde azalmaya yol açabilir, bu da herhangi bir koagülasyon testini etkileyebilir. Heparin tedavisi antitrombin düzeyini düşürebilir ve lupus antikoagülanını tespit etmede kullanılan testlerle etkileşebilir (174). Vitamin K antagonist tedavisi, vitamin K bağımlı protein C ve protein S düzeylerinde azalma ile sonuçlanır (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. Hiperkoagülasyon Testleri Üzerinde Antitrombotik Tedavilerin ve Klinik Durumların Etkisi(174)

Laboratuvar Testi	Akut olay/Klinik bulgular*	StandartHeparin /DMAH/Fondaparinux	Vitamin K antagonistleri
APC rezistansı	Kullanılan teste göre değişebilir	Laboratuvara göre değişebilir	Laboratuvara göre değişebilir
FV Leiden	Değişmez	Değişmez	Değişmez
Protrombin G20210 A	Değişmez	Değişmez	Değişmez
Protein C	Düşük olabilir	Değişmez	Düşük olabilir
Protein S	Düşük olabilir	Değişmez	Düşük olabilir
Antitrombin	Düşük olabilir**	Düşük olabilir	Değişmez
Faktör VIII	Yüksek olabilir	Değişmez	Değişmez
Faktör IX	Değişmez**	Değişmez	Düşük olabilir

Faktör XI	Değişmez**	Değişmez	Değişmez
Fibrinojen	Düşük veya yüksek olabilir	Değişmez	Değişmez
Lupus antikoagulan	Değerlendirmek güç	Değerlendirmek güç	Değerlendirmek güç
Antikardiolipin antikor	Yüksek olabilir	Değişmez	Değişmez
Homosistein	Değişmez	Değişmez	Değişmez

*Akut tromboemboli, akut inflamatuvar reaksiyonlar, karaciğer hastalıkları, sistemik hastalıklar test sonuçlarını etkileyebilir

** Karaciğer yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülopatide Antitrombin düzeyi, Faktör IX ve Faktör XI düzeyi düşük bulunabilir.

2.1.7. Pulmoner Tromboembolide Algoritmik Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

Pulmoner emboli kuşkusu ile başlanan antikoagulan tedavinin yüksek kanama riski taşıması, tanının en kısa sürede doğrulanmasını ya da dışlanmasını gerektirir. PTE kuşkulu hastaların ancak %25'ine objektif testlerle (spiral BT, Doppler USG) doğrudan tanı konulabilmektedir (144,175,176). Klinik bulguların nonspesifik olması, klinik tanıyı çoğu kez olanaksız kılar. Noninvaziv tanı stratejilerinin ana hedefi, PTE kuşkulu hastalarda invaziv ve pahalı bir yöntem olan pulmoner anjiyografiye gereksinimi mümkün olduğu kadar azaltmaktır. Bu amaçla ampirik klinik değerlendirme, D-dimer, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi, seri venöz ultrasonografi, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ve spiral BT anjiyografi gibi değişik tanı yöntemlerini içeren farklı tanı algoritmaları yapılmıştır (139,177-180).

Algoritma seçiminde; hekimin sahip olduğu yerel olanaklar, bu incelemeleri yapan kişilerin tecrübesi, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları göz önüne alınmalıdır. Tanısal algoritmaların çoğu hemodinamik olarak stabil olan ayaktan hastalara yöneliktir. Yaş ve ek hastalıklar arttıkça PTE prevalansının artmasına karşın, noninvaziv algoritmalar ile PTE'nin dışlanması daha da güçleşmektedir. Tanı stratejileri; klinik tabloya (submasif-masif-nonmasif), yaşa,

akciğer rezervine, ek hastalıklarının varlığına ve şiddetine göre farklılıklar gösterebilir.

2.1.7.1. Acil Polikliniğe Başvuran Stabil Hastalarda Tanı Algoritması

Birinci Aşama: Pulmoner emboliyi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı yaklaşık %30 civarındadır (152). Bu nedenle algoritmik yaklaşımda ilk aşama; pulmoner embolinin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesidir. Düşük maliyet nedeniyle öncelikli olarak klinik olasılık değerlendirmesi (Wells veya modifiye Geneva kriterleri) ve D-dimer testi kombinasyonu kullanılır. Yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS) ve turbidimetrik (örneğin; tinaquant) testlerin negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda VTE prevalansı oldukça düşüktür ve hastalığın dışlanması için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur (146,167,180-184). Yüksek duyarlılıklı olmayan D-dimer testlerin (simpli-RED, latex) negatifliği ise ancak düşük klinik olasılıklı hastaların dışlanmasında kullanılabilir. PTE dışlanmasından sonraki üç aylık izlem sırasında nüks oranının %3'den az bulunduğu stratejiler “güvenli“ olarak değerlendirilmektedir (185). Yapılan çalışmalar klinik skorlamanın yüksek klinik olasılıklı olarak değerlendirildiği hastalarda düşük negatif prediktif değer nedeniyle D-dimer testinin yerine Spiral BT anjiyografi, V/P sintigrafisi gibi ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmasını önermektedir (186-187).

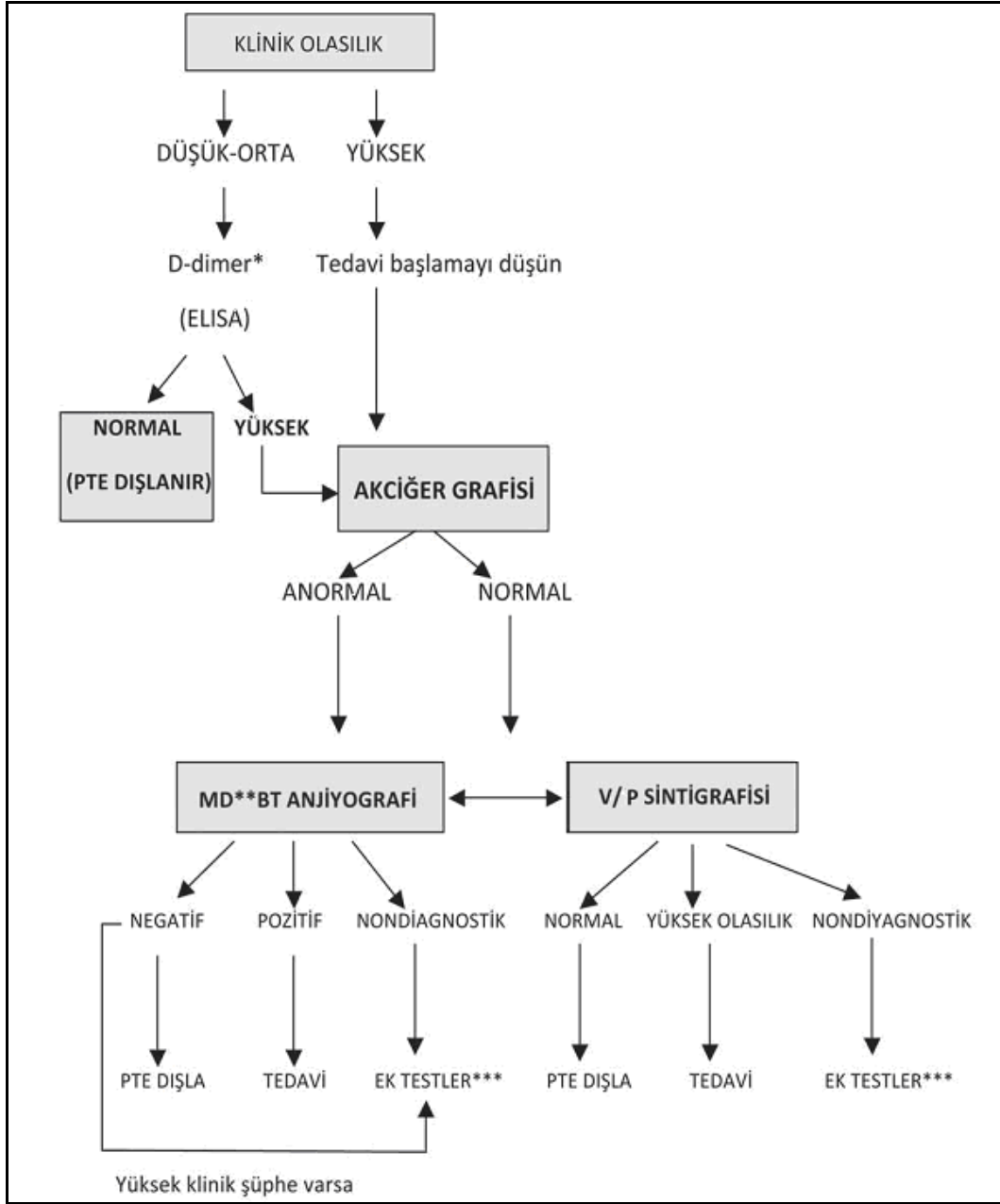
İkinci Aşama: Pulmoner emboli tanısı ilk aşamada dışlanamadığında ikinci aşamaya geçilir. Bu aşamada spiral BT anjiyografi, V/P sintigrafisi ve alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ile tanı doğrulanması hedeflenirken, uygun stratejiler ile PTE'nin dışlanmasına da çalışılır. Çok detektörlü BT cihazlarının kullanımı, çok kesitli çekimler ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde giderek diğer ikinci aşama incelemelerin önüne geçmektedir. Klinik olarak düşük/orta olasılıklı değerlendirilen hastalarda tek detektörlü spiral BT'nin normal bulunması tek başına PTE'yi dışlamaya yetmez. Bu durumda PTE'nin dışlanması için alt ekstremitte USG ile proksimal trombüsün negatif bulunması gereklidir (188,189). Klinik skorlama

(düşük/orta), negatif D-dimer ve çok detektörlü BT negatifliği ile PTE tanısının dışlandığı iki önemli çalışmada tedavisiz izlenen hastalarda üç aylık VTE insidansı %1.1 ve %1.3 bulunmuştur (167,179). Çok detektörlü spiral BT'si normal bulunan yüksek klinik olasılıklı hastalarda incelemeye alt ekstremite USG veya V/P sintigrafisi ile devam edilmesi gerekir. Perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması durumunda pulmoner emboli dışlanmaktadır. Normal sintigrafi ile PTE'nin dışlandığı çalışmalarda hastalarda üç aylık VTE riski %1 civarında bulunmuştur (160,190-196). Buna karşılık PTE kuşkulu hastaların ancak %20'sinden azında sintigrafinin normal sonuçlandığı bilinmelidir (144). Yüksek olasılıklı V/P sintigrafisi sonucu, eğer hastada önceden geçirilmiş PTE öyküsü yoksa ya da klinik olasılık düşük değilse tanı koydurucudur. Düşük/orta olasılıklı sintigrafide ek testlere gereksinim vardır. Pulmoner tromboembolizme tanısız yaklaşımda, sintigrafi ve alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi birlikte kullanılabilir. Sintigrafi ve alt ekstremite USG incelemesi normal bulunarak PTE'nin dışlandığı çalışmalarda üç aylık VTE riski ortalama %0.6 civarında bildirilmiştir (151,196,197). Nondiagnostik sintigrafi ile beraber seri alt ekstremite venöz ultrasonografisinin normal bulunması, PTE'nin dışlanmasında güvenli bulunmuştur (194,198-200).

Üçüncü Aşama: İlk iki aşamada PTE tanısı hala doğrulanmamış veya dışlanamamış durumda ise artık üçüncü aşama inceleme için pulmoner anjiyografi ve venografi gibi “altın standart” testlere başvurulur. Klinik olarak stabil PTE olgusunda pulmoner anjiyografinin başlıca endikasyonu, PTE kuşkulu bir hastada yüksek klinik olasılık saptanmasına karşın, diğer noninvaziv tüm testler ile PTE tanısının doğrulanamaması veya dışlanamamasıdır. Bu hastalarda kanama riski de yüksek ise, gereksiz antikoagülan başlanmasını engellemek açısından anjiyografik inceleme önem kazanır.

Şekil 2.1'de acil polikliniğe başvuran PTE kuşkulu hastalarda uygulanabilecek algoritmik tanı yaklaşımı görülmektedir. Birinci aşama değerlendirmede klinik skora ve D-dimer birlikteliği uygulandığında PTE'nin dışlanmadığı durumda veya klinik olasılığın yüksek bulunduğu durumlarda ikinci aşama görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Çekilen akciğer grafisinin normal bulunması durumunda V/P sintigrafisi öncelikli inceleme olabilir. Sintigrafinin

normal bulunmasıyla PTE kolayca dışlanabilir. Akciğer grafisinde anormallik saptandığında PTE tanısı (trombüs veya infarkt alanlarının gösterilmesi) ve PTE ile karışabilecek diğer olayların dışlanabilmesi amacıyla öncelikli olarak spiral BT anjiyografi önerilir. Bu görüntüleme yöntemlerinden biri ile tanı konulamadığı veya dışlanamadığı durumlarda diğer incelemenin yapılması önerilir. Karar verilemeyen durumlarda alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi istenir. Kompresyon USG incelemesi negatif ise seri alt ekstremitte ultrasonografisi (5, 7 ve 14. günler) önerilir. Seri USG olanağı bulunmadığında ultrasonografik incelemenin en azından bir hafta sonra tekrarı edilmesi tanı şansını arttırmaktadır. Klinik skorlamanın yüksek olduğu hastalarda PTE hala ispatlanamamış veya dışlanamamış ise invaziv bir yöntem olan pulmoner anjiyografiye başvurulur.



Şekil 2.1. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanısal yaklaşım (201)

* Klinik olasılık düşük ise orta duyarlıklı testler (Latex, simpli-RED) kullanılabilir.

** Multidetektörlü

*** Alt ekstremité kompresyon ultrasonografisi, seri ultrasonografi, pulmoner anjiyografi

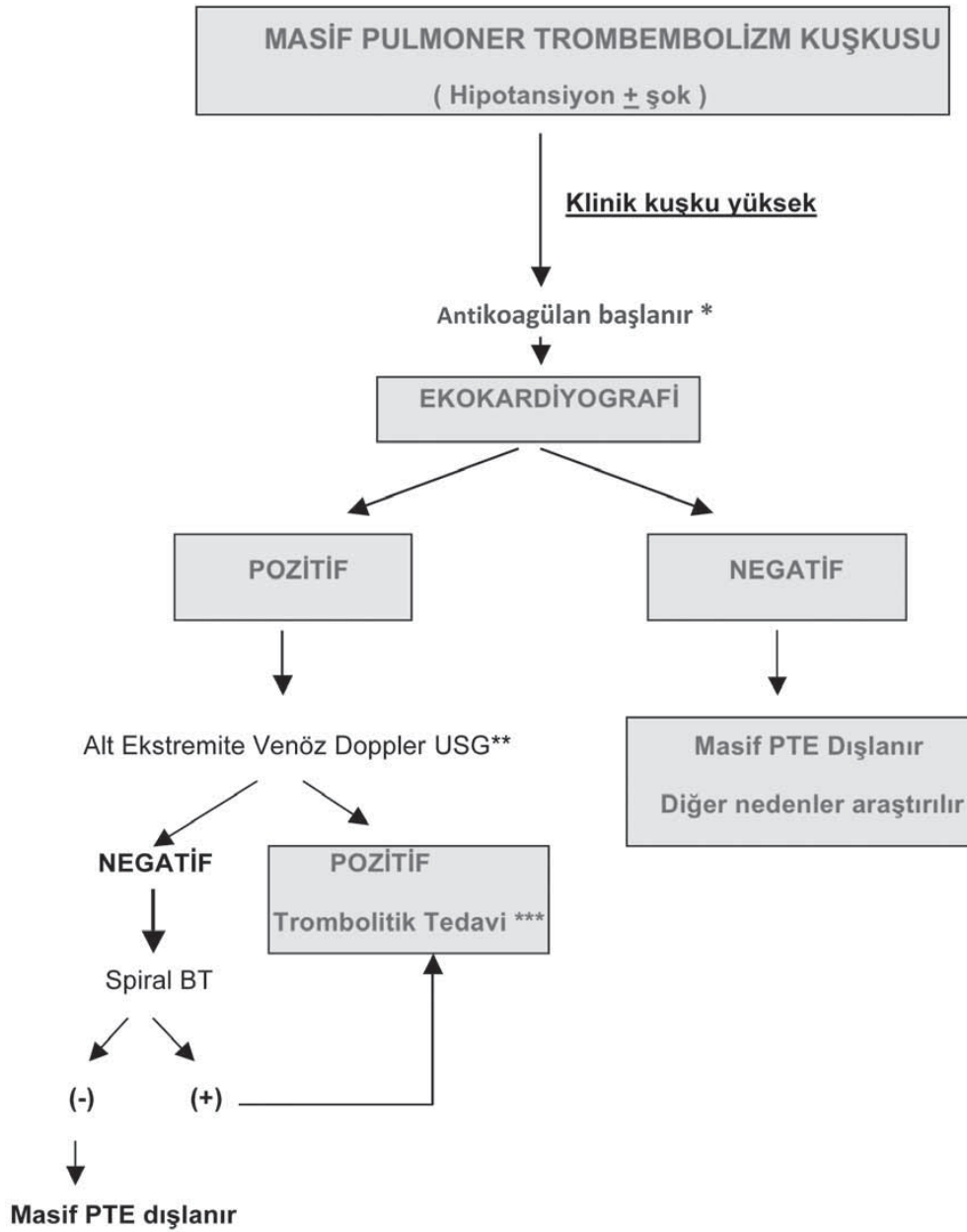
2.1.7.2. Hastanede Yatan Hastalarda Tanı Algoritması

Yaşlı ve altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PTE kuşkulu hastalarda klinik skorlamanın prediktif değeri ve D-dimer testinin güvenilirliği azalmaktadır (özgüllüğü azalır ve yanlış negatiflik oranı artar) (182,200,202). Bu nedenle acil polikliniğe ayaktan başvuran genç ve ek hastalığı bulunmayan hastalar için kullanılan D-dimer testi ile birlikte klinik olasılık değerlendirmesi kombinasyonunu içeren PTE dışlama stratejilerinin hastanede yatan yaşlı ve özellikle kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Yaş arttıkça ve kronik kardiyopulmoner hastalık (özellikle KOAH) varlığında nondiyagnostik sintigrafi oranı yükselmektedir (202-204). Bu durumlarda yüksek olasılıklı sintigrafinin pozitif prediktif değeri de düşer (205-207). Ancak artık günümüzde ilk inceleme olarak kontrastlı multidetektör spiral BT anjiyografi önerilir. Multidetektör BT anjiyografiye aynı seansta alt ekstremitte BT venografi incelemesi eklenmesi, tanı şansını artırır (179). Başlangıçta hipotansiyon, şok gibi hayatı tehdit eden masif PTE bulguları saptanmayan fakat ciddi hipoksemi, EKG de anterior prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği, S1Q3T3 veya psödoinfarktüs paterni (QR) saptanan, sintigrafide bilateral yaygın segmenter tutulum veya spiral BT anjiyografide bilateral santral damarlarda yaygın trombüs gözlenen veya Pro-BNP ve kardiyak troponin T değerleri yüksek saptanan hastalar yüksek mortalite riskli submasif PTE grubuna girebileceklerinden dolayı bu hastalara ekokardiyografik inceleme yapılması önerilir (208-209).

2.1.7.3. Masif PTE Düşünülen Hastalarda Tanı Algoritması

Fatal PTE olgularında ölüm genellikle ilk 1-2 saat içinde gelişir. Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi masif pulmoner embolizm bulgularının varlığında, antikoagülan başlanarak hem masif PTE tanısı hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, miyokard infarktüsü ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır (Şekil 2.2). Sağ ventriküler disfonksiyon ve/veya dilatasyon bulguları saptanan hastalarda olanak varsa hasta başında alt ekstremitte kompresyon

ultrasonografisi ile DVT varlığı araştırılmalıdır. Ultrasonografide pozitif sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanması için yeterlidir. Eğer ultrasonografik inceleme yapılamazsa veya negatif bulunmuş ise derhal spiral BT anjiyografi veya pulmoner anjiyografi yapılmalıdır. Pulmoner anjiyografi tanı ile birlikte tedavinin de yönlendirilmesine (lokalize fibrinolitik, mekanik fragmentasyon ve perkütan tromboembolektomi vb.) olanak sağlar.



Şekil 2.2. Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması (201).

- * Hemodinamik instabilite mevcut ise: sıvı ve vazopressör tedavisi yapılır
- ** Dopler USG olanağı bulunmayan merkezlerde algoritmik yaklaşım Spiral BT ile devam eder
- *** Trombolitik tedavi kontrendike ise pulmoner embolektomi düşünülmelidir

2.1.8. Pulmoner Tromboembolizm Tedavisi

Derin ven trombozu ve akut pulmoner tromboembolizm, aynı hastalığın yani VTE' in klinik tabloları olduğundan tedavileri de birlikte ele alınmalıdır. DVT ve PTE'nin tedavi ilkeleri aynıdır. Üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur;

a. Antikoagülan Tedavi: Yeni trombüs oluşumunu engeller ve mevcut trombüsün genişlemesini önler. Bunlar fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin “UFH”), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinuxs, danaparoid ve K vitamini antagonistleridir.

b. Reperfüzyon Tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomidir.

c. Vena Kava İnférieur Filtreleri: Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller.

Tedaviye başlamadan önce hastalığın şiddeti ve tedavinin hastada oluşturabileceği kanama riski değerlendirilmelidir.

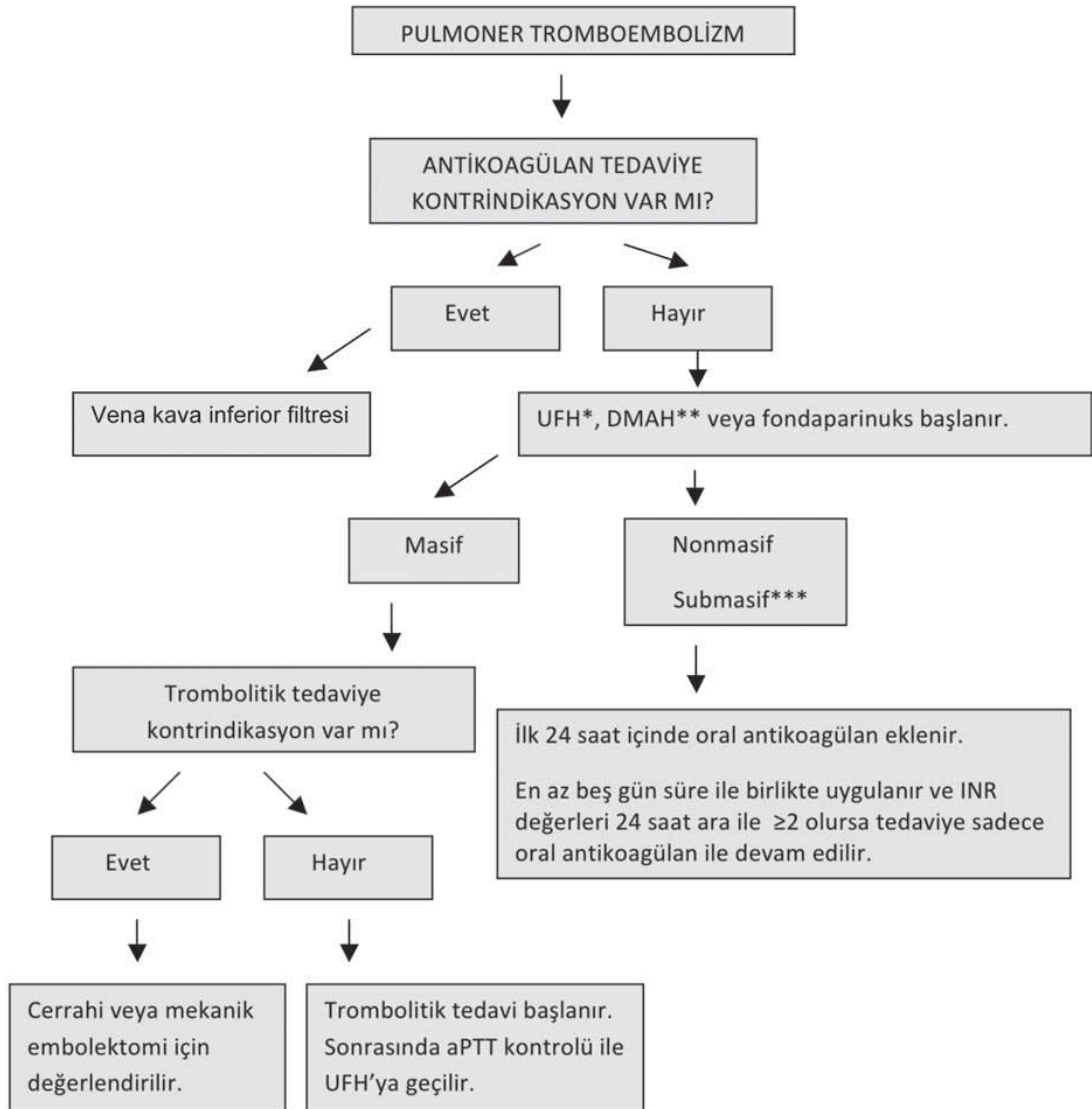
PTE tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli, orta riskli veya düşük riskli olarak ayırıldılması tedavi seçeneklerini ve prognozu belirler. Düşük riskli hastalar ve izole DVT olguları; hastaneden erken çıkarılabilecekleri gibi, antikoagülan tedavi başlangıçtan itibaren evde de uygulanabilir. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde; hemodinamik durum klinik olarak değerlendirilir. Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri (ekokardiyografi, spiral BT, BNP/NT-proBNP, EKG bulguları, fizik muayene bulguları) ve miyokard hasarı belirteçleri (kardiyak troponinler) olanaklar ölçüsünde araştırılır. Masif pulmoner embolinin yol açtığı kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur. Embolinin ağır olduğunu gösteren fizik muayene bulguları; takipne (>30/dk), geniş ve dolgun jugüler venler ve triküspit odakta işitilen sistolik

üfürümdür. Sağ kalp yüklenmesi ile ilgili EKG bulguları (S1Q3T3 paterni, V1-V4 arasında T dalgası negatifliği ve sağ dal bloğu), arteriyel oksijen desatürasyonu varlığı ve pulmoner hipertansiyona ilişkin radyolojik bulgular mortalite riskinin yüksek olduğunun göstergeleridir. Ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu bulgularının ya da intrakardiyak trombus varlığının gösterilmesi, hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve tedavi seçiminde (antikoagülan/trombolitik) önem taşır. Hipotansiyon gelişmemesine karşılık ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan hastalarda, saptanmayanlara göre erken mortalite belirgin olarak yüksek bulunmuştur (209,210). Spiral BT incelemesinde RV/LV oranı ≥ 0.9 bulunan olgularda da erken mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (211). Sağ ventrikül disfonksiyonu belirteçlerinden biri olan yüksek BNP ve NT-proBNP değerleri erken mortalite ve komplike klinik seyir ile ilişkili bulunmuştur (212-214). Miyokard hasarında ortaya çıkan kardiyak troponinlerin yüksekliği kötü prognostik belirteç olarak bildirilmiştir (215,216). Submasif PTE olgularında yapılan bir çalışmada ilk 24 saatte ölçülen “kardiyak troponin I” düzeyi $>0,5$ ng/ml bulunan hastalarda üç ay içindeki mortalitenin 3,5 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (216). Son yayınlarda “heart-type fatty acid binding protein” (H-FABP) yüksekliğinin miyokard hasarının erken bir göstergesi olduğu ve troponinlere göre daha değerli bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (217). Kardiyak troponinlerin sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri ile birlikte değerlendirilmesi ile submasif olgularda kötü prognozlu hasta grubu belirlenebildiği belirtilmektedir (218,219).

2.1.8.1. Tedavi yaklaşımı

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda yüksek kanama riski yoksa tanı dışlanana kadar derhal DMAH, UFH veya fondaparinux ile antikoagülan tedavi başlanmalıdır (220). Tanı kesinleştğinde heparin veya fondaparinux tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varlığında vena kava inferiora filtre takılması düşünülmelidir. Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PTE kanıtlandığında kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Submasif PTE olgularında trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Son yıllarda mortalite riski yüksek olan

seçilmiş submasif olgularda (ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG'de S1Q3T3 paterni, troponin yüksekliği ± BNP yüksekliği) eğer kanama riski düşük ise trombolitik tedavi başlanması önerilir (221,222). Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra sırasıyla fraksiyone olmamış heparin ve oral antikoagülana geçilir. Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenmesi önerilir. Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğu anda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilir. Trombolitik tedaviye kontrendikasyon bulunan masif PTE'li olgularda hasta cerrahi veya mekanik yöntemlerle embolektomi açısından değerlendirilir (Şekil 2.3) (201).



Şekil 2.3. PTE'de tedavi yaklaşımı

* Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin “UFH”),

** DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

*** Submasif pulmoner embolizmde (ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan PTE) kanama riski düşük, seçilmiş olgularda (Ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG’de S1Q3T3 paterni, troponin yüksek ± BNP yüksek) trombolitik tedavi verilebilir.

2.1.8.2. Genel Destek Tedavisi

Belirgin göğüs ağrısı, dispne veya takipnesi olan hastalar monitörize edilmeli, damar yolu açılmalı ve oksijen desteği sağlanmalıdır. Destek oksijen tedavisine rağmen hipoksemisinin düzelmemesi halinde endotrakeal entübasyon düşünülmelidir. Pulmoner ödem olmaksızın görülen şok durumunda ise yoğun kristalloid mayi verilebilir. İnotropik destek gerekli ise ilaç olarak dopamin tercih edilir (141).

2.1.8.3. Antikoagülan Tedavi

Antikoagülan uygulamasının hedefleri, ölümü ve kabul edilebilir oranlarda kanama komplikasyonları olanlarda tekrarlayan vakaları engellemektir. En az üç ay süresince uygulanan antikoagülan tedavi nüks ve erken mortalitede belirgin bir azalmaya neden olur.

A.Standart heparin(UFH): Standart heparin, antikoagülan aktivitesini Trombin, Faktör IXa, Faktör Xa, Faktör XIa, Faktör XIIa’yı inhibe eden AT-III’ün aktif kısmına bağlanarak gösterir. Antikoagülan etkisinden bağımsız bir mekanizma ile trombositler ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir. Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır (201).

Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aPTT ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH’lere göre daha avantajlıdır. Akut masif emboli olgularında

trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda UFH ile İ.V.infüzyon tedavisi tercih edilmelidir (201).

Sürekli İ.V. infüzyonun etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin İ.V. bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir (201). İnfüzyon pompası veya doz ayarlayıcı set en uygun kullanım yöntemidir.

Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTT ile yakından izlenmelidir (Tablo 2.9) (223). Hem ucuz, hem de plazma heparin düzeyi ile paralellik göstermesi nedeniyle pratikte aPTT düzeyi kullanılmaktadır. Özellikle toplam günlük doz 35000 uluslararası üniteyi (IU) aştığında kanama riski belirgin olarak artmaktadır. aPTT'nin normal değeri 25-35 saniyedir. Heparin için önerilen "hedef aPTT değeri", hastanın bazal değerinin 1.5-2.5 katı olmalıdır (224). aPTT istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca "her altı saatte bir" aPTT değeri ölçülür. aPTT istenen düzeye ulaşıldıktan sonra günlük ölçümlere geçilir. Aksi takdirde aPTT istenen düzeye gelinceye kadar "altı saatte bir" bakılmaya devam edilir. Hedef aPTT değerine ulaşıldığında (genellikle ilk 24 saat içinde) tedaviye warfarin eklenir. Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğu UFH kesilir.

Tablo 2.9. Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması (223)

Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus yapılır, sonra 18 IU/kg /saat dozunda infüzyon başlanır
aPTT* < 35 sn (1.2 x kontrol)	80 IU/kg bolus yapılır, sonra infüzyon dozu 4 IU/kg/saat arttırılır
aPTT 35-45 sn (1.2-1.5 x kontrol)	40 IU/kg bolus yapılır, sonra infüzyon dozu 2 IU/kg/saat arttırılır
aPTT 46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Heparin dozunda değişiklik yapılmaz

aPTT 71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon dozu 2 IU/kg/saat azaltılır
aPTT >90 sn (>3.0 x kontrol)	İnfüzyon 1 saat durdurulur, sonra infüzyon dozu 3 IU/kg/saat azaltılır

* aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Heparin Tedavisine Bağlı Gelişen Komplikasyonlar

1.Heparine Bağlı Kanama: Heparinin antidotu protamin sülfattır. Protamin sülfat, UFH'nın tamamını, DMAH'lerin ise %30-70'ini nötralize edebilir. Protamin sülfat ile son 60-90 dakikada verilen heparin dozu nötralize edilir. Protamin sülfat bir kerede 50 mg'ı aşmayacak şekilde ve 10-30 dakikada yavaş intravenöz injeksiyon veya serum fizyolojik içinde infüzyon (>1saat) şeklinde verilir. Gerekirse injeksiyon en az 10 dakika sonra tekrarlanabilir. Etkisi hemen başlar ve iki saat sürer; bu süre heparinin ve DMAH'lerin etki sürelerinden daha kısa olduğu için ikinci bir uygulama gerekebilir. Protamin sülfat uygulanacak ise heparin infüzyonu kesildikten sonra uygulanması gereken protamin miktarı, heparinin metabolize olmasına paralel olarak zamanla azalacağından dolayı her 100 IU UFH için gereken protamin sülfat dozu aşağıda gösterilmiştir.

Heparin kesildikten sonraki;

- 30 dakika içinde uygulanacak ise 1.0-1.5 mg
- 30-60 dakika içinde verilecekse 0.5-0.75 mg
- 60-120 dakika arasında 0.25-0.375 mg uygulanır (225).

2.Heparine Bağlı Trombositopeni: Heparin alan hastaların %1-5'inde IgG aracılığı ile immün trombositopeni gelişebilir. Olguların üçte birinde, mevcut VTE ilerler veya yeni venöz/arteriyel trombüsler oluşur (226). Bu tablonun erken başlayan geçici olan benign trombositopeniden ayırt edilmesi gerekir. Antikoagülan tedavinin 5-15. günleri arasında (şayet hasta daha önceden heparin tedavisi aldıysa daha erken ortaya çıkabilir), trombosit sayısının tedavi öncesi değerinin %50'sinin altına indiği veya trombosit sayısının 100000/mm³ altına düştüğü tespit edilirse bu tabloda kuşkulandırılmalıdır. Kesin tanı için platelet faktör 4-heparin kompleksine karşı gelişen

IgG bakılması yeterlidir. Trombosit sayısı ne kadar düşük ise prognoz o kadar kötüdür. Mortalite %20-30 arasındadır (227,228). Heparine bağlı trombositopeni saptandığında heparin kesilmelidir. Warfarin; protein C'de azalma ve buna bağlı hiperkoagülabilitate yaptığından dolayı heparine bağlı trombositopeni olgularında tek başına kullanılmamalıdır. DMAH'ler UFH ile çapraz reaksiyona girebildiklerinden kullanılmaları önerilmez (220). Hızlı antikoagülasyon gerekli ise hirudin (lepirudin) ve danaparoid sodyum gibi direkt trombin inhibitörü ilaçlar kullanılır. Lepirudin, 400 µg/kg intravenöz yavaş enjeksiyonu takiben, 150 µg/kg/ saat infüzyon şeklinde uygulanır. Takip eden dozlar aPTT oranı 1.5-2.5 olacak şekilde ve saatlik doz 16.5 mg'ı geçmeyecek şekilde verilir. Böbrekten atıldığı için böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Danaparoid sodyum, intravenöz bolus şeklinde enjeksiyonu izleyen iki saat süresince (ağırlığa göre), saatte 400 IU, daha sonraki iki saat süresince ise saatte 300 IU ve izleyen saatlerde de 200 IU/saat infüzyon yapılır. Şu anda ülkemizde danaparoid ve lepirudin bulunmamaktadır. Alternatif olarak fondaparinux; 50 kg altındaki hastalarda 5 mg, 50-100 kg arasındakilere 7.5 mg ve 100 kg'dan fazla olanlara 10 mg günde bir kez subkutan (S.C.) uygulanır. Trombosit sayısı normale ulaştığında tedaviye warfarin eklenir. Ardışık iki gün INR değeri 2-3 arasında bulunduğu antikoagülan tedaviye tek başına warfarin ile devam edilir.

3- Diğer komplikasyonlar: Osteoporoz, aşırı duyarlılık, deri nekrozu, alopesi, hafif transaminaz yüksekliği.

B.Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH): Düşük molekül ağırlıklı heparinler, heparinin enzimatik veya kimyasal depolimerizasyonu ile elde edilirler. UFH'den farkları, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir.

UFH ile karşılaştırıldığında DMAH'lerin biyoyaralanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2-4 kat).

Klirensleri dozdan bağımsızdır. DMAH'ler protrombin zamanı (PT) ve aPTT'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle kullanımları sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Uzun süreli kullanımlarda UFH'ya göre trombositopeni ve osteoporoz riski daha düşüktür.

Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada nüks yönünden DMAH'lerin en az UFH kadar etkili oldukları bildirilmiştir. DMAH'ler sc. yolla ve sabit dozlarda uygulanırlar. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur (229,230).

C. Fondaparinuxs: Fondaparinuxs aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. AT-III'e selektif olarak bağlanan fondaparinuxs, Faktör Xa'nın AT-III ile nötralizasyonunu yaklaşık 300 kat artırarak koagülasyon kaskadını bloke ederek hem trombin oluşumunu hem de trombüs gelişimini önler. Fondaparinuxs, trombini inaktive etmez ve trombosit fonksiyonları üzerinde bilinen etkisi yoktur. Fondaparinuxsa bağlı trombositopeni hiç bildirilmemiştir. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz sc. uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. VTE'nin hem proflaksisi hem de tedavisinde kullanılabilir. Fondaparinuxs hemodinamik olarak stabil olan akut PTE'li hastalarda intravenöz heparin kadar güvenilir ve etkili bulunmuştur (231).

D.Oral Antikoagülanlar: K vitamini antagonistleri arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç "sodyum warfarin" dir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (Faktör II), Faktör VII, Faktör IX ve Faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. UFH veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye oral antikoagülanların eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda oral antikoagülanlar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Başlangıç dozu 5 mg/gün'dür. Antikoagülan tedaviye tek başına, doğrudan "oral antikoagülan" ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni oral antikoagülanların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan "protein C" ve "protein S"yi de inhibe etmeleridir. Etkileri geç başlar (yaklaşık 48-72 saat). İlk günden itibaren günlük INR (International Normalized Ratio) ölçümü ile antikoagülan etkisi izlenir. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (232). Warfarin kanama dışında, daha nadir olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir. Oral antikoagülanlar plasentadan kolayca

geçtiği için teratojenik etkiye sahip olduğundan gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımını mutlak kontrendikedir. Emziren annelerde oral antikoagülanlar süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar. Protein C eksikliği olan olgularda, 10 mg/gün ve üzeri dozda verildiğinde ciltte nekroz oluşturabilir.

2.1.8.4. Trombolitik Tedavi

Pulmoner tromboemboli olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızlı düzelme sağlar. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmelerin benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir (233). Trombolitik tedavi ile sağ ventrikül disfonksiyonu hızla düzelmesine karşın, sonuçta PTE nüks oranının bu tedavi ile azaltılabildiği gösterilememiştir. Trombolitik ilaçlar erken dönemde hemodinamik düzelme sağlasalar da uzun dönemde prognoza ve mortalite üzerine olan etkileri tartışmalıdır (137,219,234-236). Trombolitik tedavi ile kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir. Trombolitik tedavi için ana endikasyon, kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun (sistolik TA <90 mmHg veya 15 dakika içinde arteriyel tansiyonun bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) geliştiği masif pulmoner embolizmdir (237,238). Hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ciddi hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin varlığı, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilir. Trombolitik tedavinin semptomların başlangıcından itibaren ilk 14 gün içinde etkili olduğu, bu süre uzadıkça tedavinin etkinliğinin azaldığı kabul edilmektedir (10,239). Bu nedenle, semptomların başlangıcından sonra 14 günden fazla süre geçen olgularda trombolitik tedavi uygulanması önerilmez. Masif embolizmin tedavisinde kullanılan trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptittir. Diğerlerine göre daha ucuz olmasına karşın allerjik reaksiyonlar ve

hipotansiyon gibi yan etkilere daha fazla yol açar. Streptokinaz antijenik yapıda olduğu için bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle yeniden kullanılamaz. Rekombinan doku plazminojen aktivatörü infüzyon zamanı kısa (iki saat) ve hızlı etkilidir (240). Hipotansiyon/şok tablosu varlığında hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir. İlk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelme açısından trombolitik ilaçlar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (241). Trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu kanama olduğundan, tedaviye başlamadan önce PTE tanısının kesinleştirilmesi ve kanama riskini arttıran faktörlerin göz önüne alınması gerekir. Tedavi verilen olguların yaklaşık %3'ünde kanama komplikasyonu görülür (233,242). Sistemik trombolitik tedavide en ciddi komplikasyon intrakraniyal hemorajidir. Serebral sistemde anevrizma, tümör, infarktüs, travma veya cerrahi girişim söz konusu ise intrakraniyal kanama riski daha da artar. Eğer intrakraniyal kanamadan kuşkulanıyorsa ilaç infüzyonu hemen durdurulmalıdır. Trombolitik tedavinin göreceli kontrendikasyonlarının varlığında, risk-yarar dengesi göz önüne alınarak karar verilmelidir. Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları Tablo 2.10'da verilmiştir (243).

Tablo 2.10. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

Mutlak Kontrendikasyon	Göreceli Kontrendikasyon
Aktif kanama varlığı	Son altı ay içindeki geçici iskemik atak
Hemorajik veya orijini bilinmeyen inme	Gebelik veya postpartum ilk hafta
Son altı ay içindeki iskemik inme	Komprese edilemeyen girişim yerleri
Santral sinir sistemi tümörleri	Travmatik resüsitasyon
Son üç hafta içinde majör travma	Refrakter hipertansiyon(sistolik kan basıncı >180 mmHg)
Cerrahi girişim veya kafa travması	İlerlemiş karaciğer hastalığı, İnfektif endokardit, Aktif peptik ülser

2.1.8.5. Cerrahi Tedavi – Pulmoner Embolektomi

Pulmoner embolektomi, sistemik arteriyel hipotansiyon ya da sağ kalp yetersizliğine yol açan ve trombolitik tedaviye rağmen ilk bir saat içinde hemodinamisi düzelmeyen masif PTE olgularında veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon varsa uygulanır (221,244). Embolektomi yeterli deneyime sahip merkezlerde yapılmalıdır. Günümüzde, olanak ve yeterli tecrübe varsa, kateter tekniklerinin cerrahi embolektomiden önce denenmesi önerilir. Bu mekanik yöntemlerle birlikte trombolitik tedavi kombine olarak da uygulanabilmektedir (245-249). Son yıllarda balon anjioplasti yöntemleri de kullanıma girmiştir. Kateter teknikleri ile başarı sağlanamayan durumlarda normotermik kardiyopulmoner bypass altında cerrahi embolektomi uygulanabilir. Cerrahi embolektomide mortalite %25-60 arasındadır. Embolektomi öncesi kardiyak arrest öyküsü olan masif emboli olgularında ise mortalite %70-80'e yükselmektedir (250,251). Embolektomi sonrası vena kava inferiora filtre takılması tartışmalıdır. Ancak tekrarlayan PTE durumu veya antikoagülan tedaviye kontrendikasyon bulunan hastalarda vena kava inferiora filtre konulmalıdır.

2.1.8.6. Vena Kava Filtresi

Filtreler; kalıcı ve geçici “çıkarılabilir” filtreler olarak iki tiptedir. Vena kava inferior (VKİ) filtreleri genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir. Eski yıllardaki yaygın kullanımına karşılık, son yıllarda filtre uygulaması tartışmalı duruma gelmiştir. Yapılan prospektif, kontrollü çalışmalarda VKİ filtrelerinin PTE gelişimini azalttığı, buna karşılık pulmoner emboli mortalitesini ya da nüks oranlarını değiştirmedeği saptanmıştır (252-255). Hastaların sekiz yıl izlendiği “PREPIC” çalışmasında filtrelerin DVT'yi arttırdığı, fakat toplam VTE sıklığını değiştirmedeği, posttrombotik sendrom açısından da fark olmadığı bildirilmiştir (255).

2.1.8.7. Pulmoner Embolide Uzun Süreli Antikoagülasyon ve Sekonder Profilaksi

Venöz tromboembolizm antikoagülan tedavi altındayken bile nüks riski taşıyan bir hastalıktır. Hastaların %50 sinden fazlasında altıncı ayda rezidüel trombüs varlığı gösterilmiştir (256). Uzun süreli oral antikoagülan uygulandığında nüks riski %90 oranında azalmaktadır (257). Nüks oranları tedavi süresince düşük kalırken, tedavi sonrası ilk altı ayda en yüksek olmak üzere, sonraki yıllarda azalarak devam etmektedir (258,259). Pulmoner tromboembolizm nüksünü, posttrombotik sendrom ve tekrarlayan tromboemboliye bağlı pulmoner hipertansiyon gibi PTE'nin önemli komplikasyonlarını önlemek amacıyla antikoagülan tedavinin belli bir süre uzatılması gereklidir, bu yaklaşıma "sekonder profilaksi" denir. Tedavi sonrası nüks riski, uzun süre DMAH kullananlarda, oral antikoagülan kullananlara göre daha azdır. Fraksiyone olmamış heparin ve DMAH'ler PTE nüksünü önlemede eşit etkiye sahiptir (260). Sekonder profilaksi için genellikle oral antikoagülanlar kullanılır. Oral antikoagülan tedavi dozu, geleneksel yoğunlukta yani INR 2-3 aralığında olacak şekilde ayarlanmalıdır. Kanama komplikasyonunu önlemek amacı ile düşük yoğunlukta tedavi (INR 1.5-2.0) protokolleri denenmiştir. Ancak düşük yoğunluklu tedavide kanama komplikasyonunun daha az olduğu gösterilememiştir. Bu nedenle günümüzde kanıtlara göre sekonder profilaksi için optimal INR aralığının, süre ne olursa olsun, tüm tedavi boyunca 2.0-3.0 arasında olması önerilmektedir.

2.1.8.8. Profilaksi Süresi

Uzun süreli antikoagülan tedavi nüks sıklığını azaltırken, kanama riskini de arttırır. Sekonder profilaksi süresi, hastanın klinik özellikleri ve risk faktörlerine göre belirlenmelidir.

Tüm VTE'li hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Uzun süreli antikoagülasyonun tipi (DMAH, warfarin) ve antikoagülasyon süresi daha önce belirtilmiş analiz sonuçlarından etkilenebilir (Tablo 2.11). Geçici risk faktörleri olan başlangıç dönemindeki VTE'li hastaların standart tedavi süresi 3-6 ay, hiçbir tetikleyici faktörün olmadığı VTE'li hastalarda ise 6-12 ay arasında olmalıdır. Kalıtsal trombofilili hastalarda optimal antikoagülasyon tedavi süresini değerlendiren

hiçbir randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. Ancak bu hastalarda rekürren VTE riski ile ilişkili verilere dayalı öneriler yapılabilir. Antitrombin, protein C, protein S eksikliği tespit edilen VTE'li hastalarda, yüksek rekürren VTE riski nedeniyle antikoagülasyon süresi hastaya göre karar verilmelidir. Bununla birlikte heterozigot Faktör V Leiden veya heterozigot protrombin G20210A mutasyonlarına sahip hastalar genellikle diğer devam eden VTE risk faktörlerine sahip olmadıkça belirsiz antikoagülasyon gerektirmez, kazanılmış risk faktörleri varlığında (cerrahi, uzun seyahat gibi) bu hastalar profilaksi almalıdır. Birden fazla allel anomalili hastalarda (örneğin heterozigot Faktör V Leiden ve heterozigot protrombin G20210A mutasyonu veya homozigot Faktör V Leiden mutasyonu) da antikoagülasyon süresi hastaya göre karar verilmelidir (174). Bilinen kalıtsal veya kazanılmış trombofili yokluğunda bile, rekürren VTE öykülü hastalarda hayatı tehdit eden duruma sahip hastalarda (masif PE, visseral veya serebral VTE) antikoagülasyon süresi belirsizdir. Spontan VTE sonrası kanser tanısı konan hastalarda warfarinden ziyade DMAH ile tedavi edilmelidir (CLOT çalışmasının sonuçlarına dayanarak). CLOT çalışmasında kanser hastaları warfarinden ziyade DMAH ile tedavi edildiğinde rekürren VTE riskinde yaklaşık %50 azalma görülmüştür (174).

Özet olarak VTE'li hastaların tanısal değerlendirme hastaya göre uyarlanmalıdır. Hiperkoagülasyon testinin tipi göz önünde bulundurularak verilen kararlar hasta karakteristiklerine ve VTE oluştuğundaki duruma bağlıdır. Benzer olarak antikoagülasyon süreci göz önüne alınarak verilen kararlar hastaya göre bireyselleştirilmelidir (her bir hastanın kanama riskine karşın rekürren VTE riskini dahil eden rehberler kullanarak). Hem PREVENT hemde ELATE çalışmalarında, uzamış antikoagülasyonun idiyopatik VTE'li hastalarda, kanama riskinde minimal bir artış, ancak önemli oranda rekürren VTE riskini azalttığı gösterilmiştir (174).

Tablo 2.11. Test Sonuçlarının Antikoagülasyon Süresi Üzerine Ekisi (174)

Tedavi Süresi	Klinik/Laboratuvar Değerlendirme
3-6 ay	Geçici risk faktörü (travma, cerrahi, immobilité, seyahat) ve idiyopatik VTE
6-12 ay	Sadece heterozigot Faktör V Leiden veya protrombin G20210A mutasyonu
Belirsiz	-Birden çok allel anomalisi (homozigot Faktör V Leiden veya kombine heterozigot Faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyonu) -Hayat boyu VTE riski altında olanlar (masif PTE veya serebral, mezenterik, portal veya hepatik VTE) -Tekrarlayan VTE -Aktif kanser -Antifosfolipid sendromu

2.1.9. Prognoz

PTE tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden sorumludur. Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %30 iken, tedavi edilenlerde mortalite oranı %3'e kadar düşer. Ölüm pulmoner emboli gelişimini takiben ilk üç ay içinde en yüksek orandadır (6,8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmadaki veriler, 01/01/2005 ile 01/04/2010 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği veya Acil Servisine başvurup PTE tanısı konulan ve kliniğimize yatırılarak takip edilen 52 hastanın dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile oluşturuldu.

Hastaların dosyaları ve tomografi, doppler USG, ekokardiyografi gibi işlemlerin raporları incelendi ve elde edilen veriler aşağıda verilen şekilde sınıflandırıldı.

- 1. Demografik veriler:** Yaş, cinsiyet, meslek
- 2. Semptomlar:** Öksürük, balgam, hırıltı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, senkop, hemoptizi
- 3. Fizik muayene bulguları:** Takipne, ral, ronküs, ateş, taşikardi, DVT bulgusu (ekstremitelerde ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı, gode bırakan ödem, şişlik veya ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homan's belirtisi)
- 4. Sigara ve alkol öyküsü**
- 5. Kazanılmış risk faktörleri:** Cerrahi, travma, inme, KKY, immobilizasyon, kanser, oral kontraseptif-hormon replasman tedavisi, ileri yaş ve spinal kord yaralanması, kişide ve birinci derece yakınlarında geçirilmiş tromboz öyküsü
- 6. Klinik olasılık:** Düşük, orta ve yüksek olarak Wells klinik skorlamasına göre yapıldı.
- 7. PA akciğer grafisi bulguları:** Normal, sıvı, konsolidasyon, infiltrasyon, atelektazi, diyafragma yüksekliği, Westermark bulgusu, Fleishner bulgusu, Hampton hörgücü
- 8. EKG bulguları:** S1Q3T3, T negatifliği, atriyal fibrilasyon, sinüs taşikardisi
- 9. Arter kan gazı sonuçları:** PH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂
- 10. D-dimer ölçümleri (Latex yöntemi ile)**
- 11. Doppler ekokardiyografi sonucu:** Pulmoner hipertansiyon var veya yok, sağ ventrikül fonksiyonu, septum hareket kusuru var veya yok
- 12. Alt ekstremit venöz doppler USG sonucu**

13. Toraks BT-Anjiografi sonucu

14. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi sonucu

15. AT-III, Protein C, Protein S tetkik sonuçları

16. Trombofili paneli (Faktör V Leiden mutasyonu, Faktör V H1299R, Faktör II G20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonu sonuçları)

17. Tedavi seçeneği: Akut dönemde antikoagülan tedavi; heparin (UFH veya düşük molekül ağırlıklı) veya trombolitik tedavi. İdame tedavide; oral antikoagülan (warfarin sodyum) veya düşük molekül ağırlıklı heparin.

Olguların dosyalarındaki tüm bilgiler taranarak yukarıda belirtilen veriler toplandı, verileri eksik olan olgular çalışmaya alınmadı.

Olguların hastane başvurusu sırasındaki semptomları ve fizik muayene bulguları kaydedildi.

Hastaneye başvuru öncesi son ay içinde üç gün veya daha fazla hareketsiz kalan hastalar immobil olarak kabul edildi.

Son üç ay içinde geçirilmiş cerrahi müdahaleler PTE için risk faktörü kabul edildi.

Arter kan gazı (AKG) sonuçlarına bakılarak hipoksemi, hipokapni, asidoz ve alkaloz durumları kaydedildi. PaO₂<80 mmHg; hipoksemi, PaCO₂<35 mmHg; hipokapni, pH<7.35; asidoz, pH>7.45; alkaloz olarak raporlandı. Olguların kan gazlarındaki hipoksemi derecesi şu şekilde sınıflandırıldı: PaO₂ 60-79 mmHg hafif, 40-59 mmHg orta, <40 mmHg ağır hipoksemi olarak raporlandı.

AT-III ve protein C düzeyi kolorimetrik yöntem ile protein C düzeyi ise immuno-turbidimetrik yöntem ile ölçüldü. Tromboz sonrası akut dönemde tüketime bağlı olarak azaldığı için AT-III, protein C, protein S düzeyi akut dönem geçtikten yaklaşık 3-6 hafta sonra bakıldı. Akut dönemde AT-III, protein C, protein S tetkiki yapılan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Protein C ve protein S düzeyi, oral antikoagülan tedavi kesildikten en az 15 gün sonra bakıldı ve kaydedildi. AT-III düzeyi ise heparin kesildikten en az 15 gün sonra bakıldı ve kaydedildi.

Hastalarda trombofili paneli incelemesinde Faktör V Leiden mutasyonu, Faktör V H1299R, Faktör II G2210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonu gerçek zamanlı PCR cihazında mutant ve yabancıl allellerin ayrımını sağlayan floresan boya ile işaretlenmiş probler kullanılarak araştırıldı. Mutasyonlar;

normal, heterozigot, homozigot olarak belirlendi ve kaydedildi. Sonuçlar bölümündeki Gen 1; Faktör V Leiden, Faktör V H1299R ve Faktör II G2210A'dan birinde mutasyon olması, Gen 2; MTHFR C677T ve MTHFR A1298C'dan herhangi birinde mutasyon olması ve Gen 3; bir hastadaki toplam gen mutasyon sayısı olarak tanımlandı.

Hastaların tanısında ilk basamak olarak kliniğimizde kullanılmakta olan Wells klinik skorlamasıyla klinik olasılık tespiti, d-dimer ölçümleri (latex yöntemi ile), kan gazı, fizik muayene, 12 derivasyonlu EKG ve PA akciğer grafisi incelemesi yapıldı. Düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda d-dimer negatifse PTE ekarte edildi; pozitifse görüntüleme yöntemlerine geçildi. Hastalarda pulmoner emboli tanısı Toraks BT-Anjiyografi ile konuldu. Toraks BT-Anjiyografisi normal olan bir hastada ise ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi yaptırılarak tanı konuldu.

Toraks BT-Anjiyografi incelemeleri, Siemens Somatom Emotion Duo marka spiral bilgisayarlı tomografi cihazı ile intavenöz kontrast madde enjeksiyonu ise BT otomatik enjektörü ile yapıldı. Radyoloji ünitesince mediastan penceresindeki görüntülerden pulmoner trunkus, ana pulmoner arter, sağ ve sol pulmoner arter, lobar ve segmental arter lümen içinde dolun defekti olup olmadığı ve varsa damarın tıkanma derecesinin (parsiyel veya tam) belirtilmesi istendi.

Toraks BT -Anjiyografi sonuçları değerlendirilerek PTE'nin lokalizasyonu yapıldı. Trombüs lokalizasyonu olarak pulmoner embolinin görüldüğü en büyük pulmoner arter bölgesi esas alındı. Buna göre pulmoner embolinin lokalizasyonu; pulmoner trunkus, ana pulmoner, lobar ve segmental arter olarak 4 bölgeye ayrılarak raporlandı.

Toraks BT-Anjiyografi sonucu normal olan bir hastada ise ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ile tanı konuldu. Perfüzyon sintigrafisi için Tc-99m ile işaretli makroagregat albumin (MAA) kullanılarak supine pozisyonda i.v. enjeksiyonu takiben toraksın anterior, posterior, her iki lateral, her iki anterior ve posterior oblik olmak üzere görüntüleri alınması esastır. Radyofarmasötikğin her iki akciğerde homojen bir dağılım gösterdiği ve perfüzyon defektini düşündürecek segmenter veya non-segmenter herhangi bir hipoaktif lezyonun bulunmadığı olgular normal olarak değerlendirilir. Olgumuzda konvansiyonel akciğer grafisi ile perfüzyon olmayan alanlarda ventilasyon olduğu gösterildi.

Çalışmamızda her iki alt ekstremitte doppler USG için ana femoral, derin ve yüzeysel femoral, popliteal ven, safen ven ve krural dalların incelemesi Siemens Sonoline Antares Ultrasonografi cihazı ile yapıldı. Önce B-mode ile damar kalibrasyonu ve lümen içindeki sonopatolojik görünüm olup olmadığına bakıldı. Daha sonra renkli doppler ile tüm damarlarda renkle dolun, augmentasyon, spontan reflü, valsava ile reflü varlığı araştırıldı. Radyoloji uzmanlarınca ven çapının genişlemesi, cihazın probu ile kompresyona yanıt alınamaması, renkli doppler ile dolun (akım) gözlenmemesi DVT yönünden pozitif bulgu kabul edildi.

Hastalar PTE ağırlık derecelerine göre sınıflandırıldı. Şok veya hipotansiyon tablosundaki hastalar masif emboli, oksijen tedavisi ile düzeltilebilen hipoksemisi olan, hemodinamik olarak stabil fakat ekokardiyografik bulgu olarak sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalar submasif emboli olarak sınıflandırıldı. Sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal olan hastalar non-masif emboli olarak değerlendirildi.

Hastaların tümüne ekokardiyografi yapıldı. Triküspit kapak üzerinde, renkli doppler USG ile tespit edilen yetmezlik akımının üzerine continue doppler konularak sistolik pulmoner arter basıncı ölçüldü. Ortalama pulmoner arter basıncı :Sistolik pulmoner arter basıncı x 0.6 + 2 formülü ile ortalama pulmoner arter basıncı tespit edildi. Ortalama pulmoner arter basıncının >25 mmHg olması Pulmoner Hipertansiyon olarak kabul edildi. Sağ ventrikül hipokinezisi veya akinezisi, sağ ventrikül dilatasyonu, interventriküler septal paradoksal hareket veya pulmoner hipertansiyon varlığı pulmoner embolinin ekokardiyografi bulguları olarak kabul edildi.

Hastaların klinik durumları ve ağırlık derecelerine göre tedavi şekillerine ve uygulanacak ilaçlara (UFH, DMAH, oral antikoagülan ve trombolitikler) karar verildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0" paket programı kullanıldı. Hastaların verileri dokümanite edildikten sonra alt grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler ortalama

± standart sapma, kategorik değişkenler % (yüzde) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler t testi, kategorik değişkenler ki kare (chi square) testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Pulmoner emboli saptanan ve çalışmaya alınan 52 olgumuzun yaş ortalaması 61.2 ± 16.2 (minimum:19, maksimum:89) idi. Olgularımızın demografik özellikleri incelendiğinde kadın, erkek oranı birbirine yakındı (%46'e %54). Meslek olarak en fazla 20 hasta (%38.5) ile ev hanımlığı idi. Hastalardan alkol kullanan yoktu ve halen 21 kişi (%40.4) sigara içiyordu (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Olgularımızın demografik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	28	53.8
Kadın	24	46.2
Meslek		
Ev hanımı	20	38.5
Emekli	9	17.3
Çiftçi	8	15.4
İşçi	7	13.5
Şoför	2	3.8
Diğer	6	11.5
Sigara		
İçen	21	40.4
İçmeyen	31	59.6
Alkol		
İçen	0	0
İçmeyen	52	100

Olgularımızın ilk muayene ve tanı sırasındaki en sık gözlenen semptomları nefes darlığı (%82.7) ve göğüs ağrısı (%65.4) idi (Tablo 4.2). Fizik muayene bulguları arasında en sık olanlar DVT bulgusu (%38.5), taşikardi (%36.5), ral (%34.6), ateş (%34.6) ve takipne (%32.7) idi (Tablo 4.2). Olguların sekizinde PA

akciğer grafisi normal görünümde idi (%15.4). PA akciğer grafisinde saptanan en sık lezyonlar sırasıyla diyafragma yüksekliği (%78.8), çizgisel atelektazi (%42.3), plevral sıvı (%32.7) ve konsolidasyon (%30.8) (Tablo 4.2) idi.

Tablo 4.2. Olgularımızın semptom, fizik muayene ve akciğer grafisi bulguları.

	n	%
Semptomlar		
Öksürük	18	34.6
Balgam	5	9.6
Hemoptizi	3	5.8
Nefes Darlığı	43	82.7
Göğüs ağrısı	34	65.4
Senkop	4	7.7
Hırıltı	0	0
Fizik muayene		
Takipne	17	32.7
Taşikardi	19	36.5
Ral	18	34.6
Ronküs	4	7.7
Ateş	18	34.6
DVT bulgusu	20	38.5
PA AC grafisi bulguları		
Normal	8	15.4
Plevral sıvı	17	32.7
Konsolidasyon	16	30.8
İnfiltrasyon	13	25.0
Diyafragma yüksekliği	44	78.8
Çizgisel atelektazi	22	42.3
Westermark bulgusu	2	3.8
Hampton hörgücü	8	15.4
Fleishner bulgusu	15	29.4

Olguların ortalama d-dimeri 9.2 ± 15.8 (0.18–80.0 arası), lökosit sayısı 9639 ± 3233 (4450–18100 arası) ve CRP'si 62.8 ± 74.1 (3–312 arası) idi.

Olgularımızda pulmoner emboli açısından saptadığımız en sık EKG bulgusu sinüs taşikardisi (%44.2) idi (Tablo 4.3).

Tanı aşamasında kan gazlarındaki anormallik olarak 16 olguda respiratuar alkaloz saptandı. Ortalama PO₂ 68.4 mmHg, PCO₂ 31.5 mmHg, SaO₂ %93 idi. Kırk üç olguda hafif ve orta derece hipoksemi vardı ileri derecede hipoksemi hiçbir hastada gözlenmedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Olguların EKG ve kan gazı bulguları.

	n	%
EKG bulguları		
Sinüs taşikardisi	23	44.2
S1Q3T3	3	5.8
T negatifliği	14	26.9
Atrial fibrilasyon	4	7.7
Kan Gazları		
pH	7.42 ± 0.08	
pO ₂	68.4 ± 13.6	
PCO ₂	31.5 ± 5.4	
SaO ₂ (%)	93.0 ± 3.5	
Respiratuar alkaloz	16	30.8
Hipoksemi derecesi		
Normal	9	17.3
Hafif	31	59.6
Orta	12	23.1
İleri	0	0

Olguların 26'sında (%50) kazanılmış risk faktörü vardı. On bir hastada tek, 13 hastada iki, bir hastada üç, bir hastada da dört risk faktörü mevcuttu. En sık

kazanılmış risk faktörleri yakın zamanda geçirilmiş cerrahi operasyonlar (13 hasta) ile immobilizasyon (13 hasta) idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Olgularda saptanan kazanılmış risk faktörleri.

Kazanılmış Risk Faktörü	n	%
Yakın zamanda geçirilmiş cerrahi operasyon	13	24.5
İmmobilizasyon	13	24.5
Kanser	9	17
Oral kontraseptif kullanımı	4	7.5
Travma	3	5.7
İnme	2	3.8
Konjestif kalp yetmezliği	1	1.9

Olguların Toraks BT Anjiyografisinde embolinin yerine göre dağılımı tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Embolinin yerleşim seviyesine göre dağılımı.

Bölge	n	%
Trunkus	1	1.9
Ana pulmoner arter	20	38.5
Lob arteri	20	38.5
Segmenter arter	11	21.2

Olgularda beş gen mutasyonuna, proein C, protein S ve AT-III eksikliğine bakıldı. MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonlarının sıklığı yüksek oranlardaydı (Tablo 4.7). Ayrıca Faktör V Leiden mutasyon sıklığı da yüksek orandaydı (%27) (Tablo 4.6). Üç hastada Faktör V Leiden, üç hastada MTHFR C677T ve altı hastada MTHFR A1298C mutasyonu homozigot idi. Protrombin G20210A ve Faktör V H1299R genlerinde homozigot mutasyon saptanmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Pulmoner embolili olgulardaki gen mutasyonlarının sıklığı.

	Homozigot n (%)	Heterezigot n (%)	Toplam
Faktör V Leiden mutasyonu	3 (%5.8)	11 (%21.2)	14 (%27)
Protrombin G20210A mutasyonu	0 (%0)	1 (%1.9)	1 (%1.9)
FaktörV H1299R mutasyonu	0 (%0)	4 (%7.7)	4 (%7.7)
MTHFR C677T gen mutasyonu	3 (%5.8)	30 (%57.7)	33 (%63.5)
MTHFR A1298C gen mutasyonu	6 (%11.5)	26 (%50.0)	32 (%61.5)

Üç hastada protein C eksikliği, bir hastada protein S eksikliği ve bir hastada AT-III eksikliği saptandı (Tablo 4.7). Bu hastalardan birinde protein C ve protein S eksikliği birlikteydi.

Tablo 4.7. Pulmoner embolili olgulardaki herediter trombofili sıklığı.

	n	%
Protein C eksikliği	3	6.5
Protein S eksikliği	1	2.2
Antitrombin III eksikliği	1	2.2

Gen mutasyonları, protein C, protein S ve AT-III eksiklikleri ile olguların cinsiyeti, sigara içme durumları, kazanılmış risk faktörlerinin olup olmaması, derin ven trombozunun varlığı, ekokardiyografide pulmoner hipertansiyonun varlığı ve kan gazı parametreleri ile karşılaştırıldı. Tüm gen mutasyonları ve protein C, protein S, AT-III ile cinsiyet, klinik olasılık, sigara içme durumu, derin ven trombozunun olması, ekokardiyografide pulmoner hipertansiyonun olması ve embolinin Toraks BT'deki tutulum bölgesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Kazanılmış risk faktör sayısı ile Faktör V Leiden mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.8). Kazanılmış risk faktörlerinden herhangi birinin varlığı ile protein C eksikliği ve protein C, protein S, AT-III'ten en az birisinin eksik olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.05$). Kazanılmış risk faktörü olmayan 20 olgudan üçünde (%15) protein C eksikliği varken, kazanılmış risk faktörü olan 26 olgunun hiçbirinde protein C eksikliği saptanmadı ($p = 0.041$) (Tablo 4.9). Yine kazanılmış risk faktörü olmayan 20 kişinin 4'ünde (%20) protein C, protein S ve AT-III eksikliğinden en az biri varken, kazanılmış risk faktörü olan 26 kişinin hiçbirinde protein C, protein S veya AT-III'ten biri eksik olarak saptanmadı ($p = 0.017$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Kazanılmış risk faktör sayısı ile Faktör V Leiden gen mutasyonu arasındaki ilişki.

Kazanılmış risk faktörü sayısı	Olgulardaki sayısı	Faktör V Leiden mutasyonu sıklığı n(%)
0	23	4 (%17.4)
1	13	8 (%61.5)
2	13	2 (%15.4)
3	2	0 (%0)
4	1	0 (%0)

Tablo 4.9. Kazanılmış risk faktör varlığı ile protein C, protein S, AT-III eksikliği arasındaki ilişki.

	Protein C n (%)	Protein C, S veya AT III'ten en az biri n (%)
Kazanılmış risk faktörü		
Var	0 (%0)	0 (%0)
Yok	3 (%15)	4 (%20)

Ayrıca Faktör V H1299R gen mutasyonu, MTHFR genlerinden herhangi birinde mutasyon olması ve gen mutasyon sayıları ile kan gazlarındaki hipokseminin varlığı ve hipoksemi derecesi arasında istatistiksel ilişki bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.10 ve Tablo 4.11). Bir gen mutasyonu olanlarda hafif (%25) ve orta (17.3), iki gen mutasyonu olanlarda ise hafif hipoksemi (%26.9) sıklığını daha fazla bulduk (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hipoksemi derecesi ile bazı gen mutasyonları arasındaki ilişki.

	Faktör V H1299R		Gen 2	
	n/toplam	%	n/toplam	%
Hipoksemi derecesi				
Normal	3/9	33.3	6/9	66.6
Hafif	1/31	3.2	30/31	96.8
Orta	0/12	0	11/12	91.7
p değeri	p=0.006		P= 0.026	

Gen 2; MTHFR C677T ve MTHFR A1298C'dan herhangi birinde mutasyon olması

Tablo 4.11. Hipoksemi derecesi ile gen mutasyon sayıları arasındaki ilişki.

	Gen mutasyon sayıları									
	0		1		2		3		4	
Hipoksemi derecesi	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	2	3.8	3	5.8	1	1.9	1	1.9	2	3.8
Hafif	1	1.9	13	25	14	26.9	2	3.8	1	1.9
Orta	0	0	9	17.3	1	1.9	2	3.8	0	0
Toplam	3	5.8	25	48.2	16	30.8	5	9.6	3	5.8

5.TARTIŞMA

Yaşla birlikte insidansı, prevelansı, morbidite ve mortalitesi artan pulmoner embolinin yaşlı hastalardaki tanı güçlüğü bilinen bir gerçektir. Tanıdaki gecikmeler prognozu olumsuz etkiler. İleri yaşlarda kliniğin ve tanıda kullanılan testlerin nonspesifik olması, venöz tromboembolizmin insidansının artışı ve pulmoner embolinin kısa dönemde mortalite ile ilişkili olması nedeniyle özellikle bu yaş grubu için daha önemli olmaktadır. Yapılan çalışmalara bakıldığında pulmoner embolili olguların yaş ortalamasının 45.7 ile 66.2 arası değişmekte olduğu görülmektedir (261-267). Bizim olgularımızın yaş ortalaması da 61.2 yaş olup literatürle uyumlu idi.

Nefes darlığı ve göğüs ağrısı hastalarımızda saptanan en sık iki semptomdu. Çalışmaların çoğunda bu iki semptom ilk iki sırayı almaktaydı (261,262, 264-270). Yalnız bir çalışmada hastalardaki en sık semptom nefes darlığı iken, ikinci sıklıkta saptanan semptom derin ven trombozu ile ilişkili olduğu düşünülen bacak ağrısı idi (263).

Çalışmamızda taşipne, taşikardi, ral, DVT bulgusu ve ateş gibi fizik muayene bulgularının sıklığı birbirine yakındı ve %32-39 arasında değişmekteydi. Hacıevliyagil SS ve ark. (261) saptadıkları en sık fizik muayene bulguları sırasıyla takipne (%79), taşikardi (%40) ve alt ekstremitelerde DVT'na ait bulgu olması şeklinde idi. Abakay Ö ve ark. (267) pulmoner embolili olguların fizik muayenesinde saptadıkları en sık bulgu taşikardi idi. Atıkcın Ş ve ark. (262) en sık iki bulgu olarak ral ve plevral sıvıyı bildirmişlerdi. Erbaycu AE ve ark. (266) çalışmasındaki en sık bulgular normal fizik muayene (%41), raller (%39) ve plevral sıvı bulguları (%18) idi. Bizim çalışmamızdaki fizik muayene bulgularının sıklığı bu çalışmalara paralel olmakla birlikte taşikardi ve takipne sıklığımızı biraz daha düşük oranda saptadık.

Pulmoner emboli çalışmalarının çoğunda en sık saptanan akciğer grafisi bulguları plevral sıvı, konsolidasyon, infiltrasyon, diyafragma yüksekliği ve çizgisel atelektazidir (261-264,266,268,269). Hastaların %10-15'inde ise akciğer grafisi normaldir. Olgularımızdaki en sık akciğer grafisi bulgusu diyafragma yüksekliği olup (%79), diğer bulgular sırasıyla çizgisel atelektazi (%42), plevral sıvı (%33) ve

konsolidasyon (%31) şeklinde idi. Çalışmamızdaki radyolojik bulgularda bu çalışmalara paralel idi.

Ancak çalışmamızda tek taraflı diyafragma yüksekliğinin diğer çalışmalara göre fazla olması (%79) akciğer grafilerinin değerlendirilmesinde okuyucular arası farklılıklar nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir.

Pulmoner embolili hastalarda EKG de sinuzal taşikardi, sağ dal bloğu ve ST-T değişiklikleri en sık bulgular olarak görülmektedir. Biz de hastalarımızda en sık EKG bulgusu olarak sinüs taşikardisini %44 sıklıkla tespit ederken T negatifliğinin ise olguların %27'sinde olduğunu saptadık. EKG bulguları literatürde farklı oranlarda bildirilmektedir. Çeşitli çalışmalarda ST-T değişikliği olguların %28.5'inde, T negatifliği %29.6 ve sinüs taşikardisi ise %36.5 olarak gösterilmektedir (261,262,264).

Arter kan gazları pulmoner embolili hastalarda özellikler gösterir. Pekçok çalışmada hipoksi ve/veya hipokapni görüldüğü bildirilmektedir. Bizim çalışmamızdaki hastalarda hafif dereceli hipoksemi daha fazla (ortalama PaO₂: 68.4 mmHg) idi. Olguların %31'inde respiratuar alkaloz (ortalama PaCO₂: 31.5 mmHg) vardı. Pekçok çalışmada gerek hipoksemi gerekse hipokapni hastaların yarısından fazlasında gösterilmekle beraber (261,263-266) normal arter kan gazı bulgularının bile pulmoner emboli tanısını ekarte edemediği PİOPED ve diğer çalışmalarda da belirtilmektedir.

İmmobilite, malignite, major cerrahi, multipl travma, geçirilmiş VTE, ileri yaş ve kronik kalp yetmezliği pulmoner embolinin edinsel risk faktörleri olarak sayılmaktadır. Bizim çalışmamızda da en sık kazanılmış risk faktörleri yakın zamanda geçirilmiş cerrahi operasyonlar ile immobilizasyon idi. Her türlü cerrahi girişimin pulmoner emboli gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda predispoze faktörler olarak en sık DVT (%34.6) ve abdominal cerrahi (%23) bulunurken (262), bazılarında ileri yaş (%37), yeni geçirilmiş operasyon (%8.5), kalp hastalığı (%18.5) ve malignite (%15) ön planda bulunmuştur(265). Cerrahi operasyon (%29) ve fraktür (%25) öyküsü, immobilite (%18), alt ekstremitelerde derin ven trombozu ve malignite (%9) olarak belirtilen (267) araştırma sonuçları da mevcuttur. Kazanılmış risk faktörleri açısından pulmoner emboli düşünülen olgularda tanı öncesi detaylı olarak gözden geçirilmesi, kısa ve

uzun süreli risk faktörüne sahip kişilerde cerrahi girişim öncesinde VTE profilaksisi mutlaka düşünülmelidir.

PTE'li hastaların bir bölümünde belirlenen risk faktörü yoktur (İdyopatik). Hatta idyopatik PTE oranı bazı çalışmalarda %47 olarak tespit edilmiştir (271). Bu ve önceki çalışmalarda idyopatik VTE oranının yüksek oluşu bu hastalarda herediter trombofilik risk faktörlerinin araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda pulmoner emboli tanısı konulan hastalarımızda herediter trombofilik risk faktörleri araştırıldı. Bu parametrelerden homozigot Faktör V Leiden mutasyon sıklığını %5.8, heterozigot Faktör V Leiden mutasyon sıklığını %21.2 olarak saptadık. Protrombin G20210A ve FaktörV H1299R mutasyonları olan homozigot olgu yoktu. Bu gen mutasyon sıklıkları sırasıyla %1.9 ve %7.7 idi. MTHFR C677T gen mutasyonu homozigot olan olgu %5.8, toplam %63.5; MTHFR A1298C gen mutasyonu homozigot olan olgu %11.5, toplam %61.5 idi.

Bizim çalışmamızda Faktör V Leiden gen mutasyonunu homozigot %5.8, heterozigot %21.2, toplam %27 olarak bulundu. Altıntaş A ve ark. (272) DVT'si olan 52 hastada Faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyonuna bakmışlar ve Faktör V Leiden mutasyonunu hastaların %25'inde heterozigot, %1,9'unda homozigot olarak saptamışlardır. Protrombin G20210A'da ise homozigot mutasyon olmayıp %11 olguda heterozigot mutasyonu göstermişlerdir. Başka bir araştırmacı grup ise homozigot Faktör V Leiden mutasyonu nedeniyle tekrarlayan DVT ve pulmoner embolili olgular bildirmiştir (273). Sadece DVT'li hastalarda çeşitli ülkelerde yapılan çalışmaların birinde 162 hasta incelenmiş %0.6'sında homozigot, %9.3'ünde heterozigot, olmak üzere toplam %9.9'unda Faktör V Leiden gen mutasyonu saptanmıştır(274). Başka bir çalışmada ise DVT'li hastaların Faktör V Leiden mutasyonu heterozigot %10, homozigot ise %0.9 olarak bulunmuştur (275).

Roldan V. ve ark. (276) 4494 hastayı kapsayan geniş bir hasta grubunda yaptıkları çalışmada idyopatik ilk VTE epizodlu hastaların %25'inde Faktör V Leiden mutasyonu saptamışlardır. Başka bir çalışmada ise edinsel risk faktörü olmayan 66 VTE'li hastanın %18'inde Faktör V Leiden mutasyonu saptanmıştır (277). Ülkemizde yapılan bir çalışmada serebral, retinal, üst ekstremitte, pulmoner, portal ve mezenterik tromboz saptanan 115 hastanın %39.1'inde Faktör V Leiden mutasyonu olduğu gösterilmiştir (278). Morgaglione ve ark. (279) ise Güney

İtalya'da beş tromboz merkezinde 647 VTE'li hastada trombofilik inceleme sonucunda Faktör V Leiden mutasyonunu sadece DVT si olan hastalarda %24.3, DVT ile birlikte pulmoner embolisi olan hastalarda %16.6, yalnız pulmoner embolisi olan hastalarda ise %7.1 olarak bildirmişlerdir. DVT'ye PTE eşlik eden ve etmeyen 920 hastada Faktör V Leiden mutasyonu %18 olarak bildirilmiştir (283). Başka bir araştırmada ise Faktör V Leiden mutasyonu tüm DVT'li hastaların %23'ünde, pulmoner emboli hikayesi olan grupta ise %9'unda saptanmıştır (280). Bir grup araştırmacı ise acil servise başvuran idyopatik ve non-idyopatik pulmoner embolili hastalardaki gen mutasyonlarını karşılaştırmışlar ve homozigot Faktör V Leiden mutasyonunu idiyopatik pulmoner embolililerin hiçbirinde bulamadıkları gibi, nonidyopatik pulmoner embolililerin %0.7'sinde; heterozigot Faktör V Leiden mutasyonunu ise idiyopatik pulmoner embolililerin %8'inde, nonidyopatik pulmoner embolililerin ise %7'sinde bulmuşlardır (281). Fakültemiz Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ile ortaklaşa yapılan çalışmamızda pulmoner embolili hastalarda homozigot Faktör V Leiden mutasyonu %2.2, heterozigot FVL mutasyonu %30.4 olarak saptanmıştır (282). Biz bu çalışmada hastalarımızda Faktör V Leiden mutasyonu sıklığını diğer ülkelerde yapılan pulmoner emboli veya DVT ya da VTE'li hasta gruplarına göre daha yüksek, ülkemizde yapılan çalışmalara göre ise benzer sıklıkta olduğunu saptadık. Çalışmamızda kontrol grubu olmamakla birlikte Faktör V Leiden gen mutasyon sıklığının hem bizim bölgemizde hem de Türkiye'de yüksek olmasından dolayı pulmoner emboli tanısı konulan hastalarda özellikle 40 yaş altı pulmoner embolili hastalarda rutin olarak bakılmasının faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

Protrombin G20210A gen mutasyonunu sadece bir hastamızda (%1.9) saptandı. DVT'li hastalardaki çalışmalarda protrombin G20210A gen mutasyonu %0.6-14.2 arası olduğu bildirilmektedir (272,274,275,279,280,283). Ülkemizden yapılan iki çalışmada ise protrombin G20210A gen mutasyon sıklığı sırasıyla %2.5 (284) ve %6.9 (285) olarak bildirilmektedir. Pulmoner embolili hastalarda yapılan bir çalışmada protrombin G20210A gen mutasyonunun sıklığı %13 olarak bildirilmektedir. Merkezimizde yapılan çalışmada ise bu mutasyon hiçbir hastada saptanamamıştır (282). İdyopatik ve nonidyopatik pulmoner emboli olgularının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise (281) heterozigot protrombin G20210A gen mutasyonu idiyopatik

pulmoner embolilerde %6, nonidyopatik pulmoner embolilerde %5 iken; homozigot protrombin G20210A gen mutasyonu idyopatik pulmoner embolilerde hiç saptanamamışken nonidyopatik pulmoner embolilerde %0.7 oranında bulunmuştur. Morgaglione ve ark. (279) çalışmalarında Faktör V Leiden gen mutasyonu ve protrombin G20210A gen mutasyonlarından biri veya her ikisini taşıyanlarda DVT ve sonuçta PTE oluşum riskinin bu gen mutasyonunu taşımayanlara göre arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ve daha önce genetik bölümü ile yapılan ortak çalışmamızdaki sonuçlarımıza göre pulmoner embolili hastalardaki protrombin G20210A gen mutasyonu sıklığı Faktör V Leiden gen mutasyon sıklığının tersine oldukça düşük oranda idi.

Çalışmamızda MTHFR C677T gen mutasyonunun homozigot olanların sıklığı %5.8, heterozigot olanların ise %57.7, toplamda da %63.5 sıklıkta bulundu. MTHFR A1298C gen mutasyonunun sıklığı ise homozigot olanlar %11.5, heterozigot olanlar %50, toplam %61.5 idi. Yapılan diğer çalışmalarda venöz tromboembolizmlili hastalarda MTHFR C677T gen mutasyonunun homozigot sıklığı % 7.4-24, heterozigot sıklığı %28.7-49 arasında olduğu gösterilmektedir (275,285-290).

Tug E ve ark.'nın (284) çalışmasında pulmoner embolili hastalarda özellikle heterozigot MTHFR C677T gen mutasyon sıklığını %59.3 gibi yüksek oranda bulmuşlardır. Başka bir çalışmada homozigot MTHFR C677T gen mutasyon sıklığı idyopatik pulmoner embolilerde %12, nonidyopatiklerde %5; heterozigot MTHFR C677T gen mutasyon sıklığı ise idyopatiklerde %27, nonidyopatiklerde %36 bulunmuştur. Caprini ve ark. (280) MTHFR gen mutasyon sıklığını DVT'lilerde %14, pulmoner embolilerde %13 bildirmişlerdir. Literatürde homozigot MTHFR A1298C gen mutasyon sıklığı DVT'lilerde %21 (284), heterozigot MTHFR A1298C gen mutasyon sıklığını ise %3 ile %44.8 arasında değerlerle gösterilmektedir (284,291) Pulmoner embolilerde ise bu gen mutasyon sıklığı daha yüksek değerler arasında olduğu görülmektedir (homozigot olarak %11.2, heterozigot olarak %55.6) (284). Çalışmaların çoğunda VTE'li hastalardaki MTHFR gen mutasyon sıklığı sağlıklı kontrol gruplardaki sıklığa göre farklı değilken (275,286-289,291,292), bazı çalışmalarda ise VTE'li hastalarda kontrollere göre bu gen mutasyon sıklığı istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (285,290). Bu gen mutasyonunun

bölgemizdeki pulmoner embolili hastalarda bir risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi için sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırmalı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda pulmoner embolili hastalarda protein C eksikliği %6.5, protein S eksikliği %2.2, AT-III eksikliği %2.2 olarak saptandı. Sağlıklı sonuçlar elde edebilmesi için protein C, protein S ve AT-III eksikliğine akut dönem dışında ve antikoagülan tedavinin kesilmesinden en az 14 gün sonra bakılması gerekli olduğu bilinmektedir. Bizde çalışmamızda bu kurala uyarak protein C ve protein S düzeylerine akut dönem dışında ve antikoagülan kesildikten sonra baktık. Çalışmalarda VTE'li hastalarda protein C eksikliğinin sıklığı %0-18 arası (276-278,283,293-295) iken, sadece DVT'si olanlarda bu oran %0.6-7 arasında bulunmuştur (274,279,280,283). Pulmoner embolili hastalarda yapılan iki çalışmada da protein C eksikliğinin %0 (279) ile %3 (280) arasında olduğu gösterilmiştir. VTE'li hastalarda protein S eksikliğinin sıklığı ise % 0.6-16.6 arası değişmektedir (276-278,283,293,294). Sadece DVT'si olanlarda bu sıklığın %0.6-5 arasında (274,279,280,283) olduğu gösterilirken, pulmoner embolili olanlarda yapılan iki çalışmada da %0 (279) ile %3 (280) arasında değerler bildirilmektedir. Çalışmalarda, AT-III eksikliğinin VTE'li hastalardaki sıklığı %1.7-7.1 arası değişmekte olduğu görülmektedir (275,276,283,293,294). DVT'si olanlarda AT-III eksikliğinin sıklığı bir grup araştırmacı tarafından %0.6-2 arasında (279,280,283) olduğu gösterilmiş, sadece pulmoner embolisi olan hastalarda AT-III eksikliği Morgaglione ve Caprini'nin yaptıkları iki çalışmada da hastaların hiçbirinde bulunmadığı belirtilmiştir. Bizim bulduğumuz sonuçlar literatürdeki çalışmaların sonuçlarına paralel idi. Bir çalışmada 575 asemptomatik trombofilisi (akraba olanlar) olan ve 1118 kontrol ortalama 5.6 yıl süreyle DVT veya pulmoner emboli yönünden takip edilmiş, trombofili grubunda %4.5 DVT veya pulmoner emboli gelişirken, kontrol grubunda bu oran %0.6 bulunmuş, iki grup arasında fark olmasına rağmen, trombofilik ailelerden gelen asemptomatik kişilerde venöz olayların insidansının, uzun süreli antikoagülan tedavisi ile ilişkili kanama riskinden fazla olmadığı yorumu yapılmıştır (296).

Biz burada diğer çalışmalardan farklı olarak gen mutasyonları ve trombofilik risk faktörleri ile bazı parametreleri karşılaştırdık. Kazanılmış risk faktör sayısı ile

Faktör V Leiden mutasyonu arasında pozitif, yine kazanılmış risk faktörlerinden herhangi birinin varlığı ile protein C eksikliği ve protein C, protein S, antitrombin III'ten en az birisinin eksik olması arasında negatif ilişki bulduk. Ayrıca Faktör V H1299R gen mutasyonu ve MTHFR genlerinden herhangi birinde mutasyon olması ve gen mutasyon sayıları ile kan gazlarındaki hipokseminin varlığı ve hipoksemi derecesi arasında pozitif ilişki mevcuttu. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Faktör V Leiden gen mutasyonu ile birlikte kazanılmış risk faktörlerinden birinin birlikte olmasının pulmoner emboli riskini arttırdığını gösteriyordu. Protein C, protein S ve AT-III'ten birinde eksiklik olması kazanılmış risk faktörü olmadan pulmoner emboli riskini arttırdığını düşündürmektedir. Bir gen mutasyonu olanlarda hafif ve orta, iki gen mutasyonu olanlarda ise hafif hipoksemi sıklığını daha fazla idi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Elli iki pulmoner emboli olgumuzu içeren çalışmamızda gen mutasyon sonuçları açısından, diğer çalışmalara göre Faktör V Leiden, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C gen mutasyon sıklığını daha yüksek, protrombin G20210A gen mutasyon sıklığını daha düşük oranda, protein C, protein S ve AT-III eksikliğini ise diğer çalışmalara benzer sıklıkta saptadık. Bölgemizde bu genetik ve herediter faktörlerin pulmoner emboli ve tromboz riskine etkisini belirleyebilmek için sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırmalı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. Ayrıca bölgemizde Faktör V Leiden gen mutasyonu saptanan kişilerde beraberinde kazanılmış bir risk faktörünün bulunmasının ve kazanılmış risk faktörü olmadan protein C, protein S ve AT-III eksikliği gibi trombofilik faktörlerin pulmoner emboli riskini arttırdığını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *GumGemet* 2001; 109:369-384.
2. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA (eds). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: International Edition McGraw Hill, 1998: 1297-1329.
3. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-619.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.
5. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-1189.
6. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2004; 58: 470-484.
7. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *New Eng J Med* 1998; 339: 93-104.
8. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007; 131: 517-523.
9. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-594.
10. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-484.
11. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19-25.
12. Prandoni P, Lensing A, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
13. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-768.
14. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199-205.
15. Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006; 296: 397-402.
16. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-169.

17. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-69.
18. Arseven O. Akut pulmoner embolizm. Göğüs hastalıkları acilleri. Ekin N, Türktas H, eds. Ankara: BilimselTıp Yayınevi, 2000: 247-265.
19. Turkstra F, Kuijer PMM, van Beck EJR Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 12: 775-781.
20. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-1336.
21. Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, et al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23796 consecutive autopsies. *Eur Heart J* 2005; 26: 1108-1114.
22. Kıyan E, Erelel M, Ece T ve ark. Pulmoner embolide klinik belirti ve bulgular. *Solunum* 1995; 20: 775-778.
23. Ercüment E. Akciğer tromboembolisi. Nonspesifik akciğer hastalıkları. Özyardımcı N, ed. Cilt II. Bursa: UÜ Kitabevi; 1999: 1011-1025.
24. Öngen G. Akciğer Embolisi. Erk M. (ed). Göğüs Hastalıkları (1. cilt). İstanbul; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 2001: 551-579.
25. Topson VF. Pulmonary Embolism. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, (eds), *Hurts's The Heart*(10th ed). Vol. 2. New York, McGraw-Hill Co, 2001: 1625- 1643.
26. Samuel Z Goldhaber. Pulmonary Embolism. *Lancet* 2004; 363: 1295-1305.
27. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, Sordelet D, Lapandry C, Cupa M, Arnet F. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *New Eng J Med* 2002; 345: 779-783.
28. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-645.
29. Seaton D, Seaton A. Pulmonary Embolism. Crafton and Douglas's *Respiratory Diseases* 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, 2000: 718-747.
30. WHO. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-1582.
31. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international casecontrol study. *Br Med J* 1996; 312: 83-88.
32. Anderson FA, Brownell- Wheeler H, Goldberg RJ et al. A population- based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-988.
33. Valdenbroucke J, Rosing J, Bleomankamp K, et al. Oral contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. *N Eng J Med* 2001; 344: 1527-1533.

34. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Semin Thromb Hemostas* 1999; 25: 173-182.
35. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93: 259–262.
36. Winter JH, Buckler PW, Bautista AP, Smith FW, Sharp PF, Bennett B. Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1983; 38: 605–608.
37. Zielinsky J, MacNee J, Wedzicha J. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 43–47.
38. Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, Remond A, Sevestre-Pietri MA, Jounieaux V. Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations. *Rev Mal Respir* 2002; 19: 415–423.
39. Hansson P, Sorbo J, Erikson H. Recurrent Venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769-774.
40. Jeffrey LC, Kelley AM, Duff A. The Clinical Course of Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.
41. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR. Vascular complications of inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140.
42. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population- based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 430-434.
43. Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC. Pulmonary embolism: pulmoner vascular disorders, vasculitides and hemorrhage. In: Albert RK, Spiro SG, Jeyy JR, eds. *Compherensive Respiratory Medicine*, Philadelphia, Mosby 1999: 1-12.
44. Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1-14.
45. Lilienfeld DE, Goldbold JH, Burke GL. Hospitalization and case fatality for pulmonary embolism in the twin cities: 1979-1984. *Am Heart J* 1990; 120: 392-395.
46. Fisher M, Michele A, McCann W. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998; 114: 531-560.
47. Geerts W, Jay MR, Code IK. Comparison of Low Dose Heparin With Low Molecular Weight Heparin as Prophlaxis Against Venous Thromboembolism After Major Trauma. *N Eng J Med* 1996; 335: 701-707.
48. Shackford RS, Davis WJ, Hollngsworth-Fridlung P. Venous thromboembolism in patient with major trauma. *Am J Surg* 1990; 159: 365-369.
49. Haire WD. Arm vein thrombosis. *Clin Chest Med* 1995; 16: 341.
50. Polak JF. Venous ultrasound and doppler sonography. In: Goldhaber SZ, ed. *Prevention of Venous Thromboembolism*. New York: Marcel Dekker 1993: 87-126.

51. Coon WW, Collier FA. Clinicopathologic correlation in thromboembolism. *Surg Gyn Obst* 1959; 109: 259-269.
52. Koehn H, Koenig B, Mostbeck A. Incidence and clinical feature of pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis: a prospective study. *Eur J Nucl Med* 1987; 13: 11-15.
53. Guideline on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2000; 21: 1301-1336.
54. Makris M, Rosendaal FR, Preston FE. Familial thrombophilia: Genetic risk factors and management. *J Int Med* 1997; 242: 9.
55. Rendrick F, Franco, Pieter H, Reitsma. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001; 109: 369-384.
56. Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 627-634.
57. Demir M, Vural O, Sunar H, et al. The prevalence of hereditary thrombophilia in the Trakya region of Turkey. *Yonsei Medical Journal* 2000; 41: 436-440.
58. Duran R, Biner B, Demir M, et al. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2005; 11: 83-88.
59. Ateş A, Duzgun N, Ulu A, et al. Factor V gene (1691A and 4070G) and prothrombin gene 20210A mutations in patients with Behçet's disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 157-163.
60. Yılmaz M, Kurtay G, Sonmezer M, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin 20210 G-A mutations in controls and in patients with thromboembolic events during pregnancy or the puerperium. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 304-308.
61. Akar N, Akar E, Dalgin G, et al. Frequency of factor V (1691 G-A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1528-1529.
62. Akar N, Mısırlıoğlu M, Akar E, et al. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol* 1998; 58: 249.
63. Gurgey A, Haznedaroglu IC, Egesel T, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 2001; 67: 107-111.
64. Ayyıldız O, Kalkanlı S, Batun S, et al. Prothrombin G20210A gene mutation with LightCycler polymerase chain reaction in venous thrombosis and healthy population in the southeast of Turkey. *Heart Vessels* 2004; 19: 164-166.
65. Gurgey A, Ünal S, Okur H, et al. Prothrombin G20210A mutation in Turkish children with thrombosis and the frequency of prothrombin C20209T. *Pediatric Hematology and Oncology* 2005; 22: 309-314.
66. Oğuzülgen IK, Ekim NN, Akar N, et al. The role of thrombophilic risk factors in the severity of pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2002; 19: 709-711.

67. Akar N, Akar E, Misirlioglu M, et al. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thrombosis Research* 1998; 92: 79-82.
68. Akar N, Akar E, Yilmaz E. Coexistence of Factor V 1691 G-A and Factor V 4070 A-G mutation in Turkish Thromboembolic patients. *Am J Hematol* 2000; 65: 88.
69. Oğuzülgen IK, Demirtas S, Erkekol FO, et al. The role of plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism, Factor-V Leiden, and prothrombin-20210 mutations in pulmonary thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 73-77.
70. Erkekol FO, Ulu A, Numanoglu N, Akar N. High plasma levels of factor VIII: An important risk for isolated pulmonary embolism. *Respirology* 2006; 11: 70-74.
71. Kalkanlı S, Ayyıldız O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in southeast Turkey. *Angiology* 2006; 57: 193-196.
72. Kalkanlı S, Ayyıldız O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in our region. XIX. National Gevher Nesibe Meeting. Congress and Workshop of Hematology-Oncology, Congress Book (Turkish). Nevsehir, Turkey, May 24-26, 2001, pp106.
73. Özbek U, Tangun Y. Frequency of factor V Leiden in Turkey. *Int J Hematol* 1996; 64: 291-292.
74. Okumuş G, Kıyan E, Arseven O, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: The role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemostasis* 2008; 14: 168-173.
75. McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann. Intern Med* 1984; 100: 59-60.
76. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
77. Kottke-Marchant K, Duncan A: Antithrombin deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1326.
78. Boven HH van, Lane DA. Antithrombin and its inherited deficiency states. *Semin Hematol* 1997; 34: 188-204.
79. Olds RJ, Lane DA, Chowdhury V, De Stefano V, Leone G, Thein SL. Complete nucleotide sequence of the antithrombin gene: evidence for homologous recombination causing thrombophilia. *Biochemistry* 1993; 32: 4216-4224.
80. Lane DA, Bayston T, Olds RJ, Fitches AC, Cooper DN, Millar DS, Jochmans K, Perry DJ, Okajima K, Thein SL, Emmerich J. Antithrombin mutation database: 2nd update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 197-211.
81. Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: review of 404 cases. *Thromb Haemost* 1987; 58: 1094.
82. Thaler, E, Lechner, K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. In: Prentice CRM, editor. *Clinics in haematology*. Vol. 10, London: W. B. Saunders; 1981. p. 369-390.

83. Miletich JP, Sherman L, Broze GJJ. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987; 317: 991–996.
84. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SIAM, Tait RC. A study of protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 2001; 113: 636–641.
85. Conard J, Horellou MH, Dreden P van, Samama M, Reitsma PH, Poort S, Bertina R. Homozygous protein C deficiency with late onset and recurrent coumarin-induced skin necrosis. *Lancet* 1992; 338: 575–576.
86. Koster T, Rosendaal FR, Ronde H de, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503–1506.
87. Zöller B, Dahlbäck B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994; 343: 1536–1538.
88. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1505–1508.
89. Franco RF, Elion J, Santos SEB, Araújo AG, Tavella MH, Zago MA. Heterogeneous ethnic distribution of factor V Leiden mutation. *Genet Molec Biol* 1999; 22: 143–145.
- Visser MC de, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood* 1999; 93: 1271–1276.
90. Poort SW, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–3703.
91. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210 A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 215–218.
92. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152–155.
93. O'Donnell J, Tuddenham EG, Manning R, Kemball-Cook G, Johnson D, Laffan M. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. *Thromb Haemost* 1997; 77: 825–828.
94. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MMW, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 5–9.
95. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1080–1083.
96. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1–11.

97. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Andria G, Boers GH, Bromberg IL, Cerone R, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1–31.
98. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 511–512.
99. Kluijtmans LA, Boers GH, Trijbels FJ, Lith-Zanders HM van, Heuvel LP vanden, Blom HJ. A common 844INS68 insertion variant in the cystathionine betasynthase gene. *Biochem Mol Med* 1997; 62: 23–25.
100. Hooper CW, Dowling NF, Wenger NK, et al. Relationship of venous thromboembolism and myocardial infarction with the renin-angiotensin system in African-Americans. *Am J Hematol* 2002; 70: 1-8.
101. Brown NJ, Vaughan DE. The renin-angiotensin and fibrinolytic systems. Coinspirators in the pathogenesis of ischemic cardiovascular disease. *TCM* 1996; 6: 239-243.
102. Vaughan DE. The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am J Cardiol* 1997; 79: 12-16.
103. Carine J.M. Doggen, Nicholas L. Smith, Rozenn N. Lemaitre, Susan R. Heckbert, Frits R. Rosendaal, Bruce M. Psaty. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 1970-1975.
104. Mario von Depka, Ulrike Nowak-Götti, Roswith Eisert, Christian Dieterich, Monika Barthels, Inge Scharrer, Arnold Ganser and Silke Ehrenforth. Increased ipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism: 2000 by The American Society of Hematology: *Blood.* 2000; 96: 3364-3368.
105. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte- endothelial adhesion molecules. *Blood.* 1994; 84: 2068-2101.
106. Polgar J, Matuskova J, Wagner DD. The P- selectin, tissue factor, coagulation triad. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1590-1596.
107. Bernd Gilma, Florian M. Kovar. Homozygosity in the Single Nucleotide Polymorphism Ser128 Arg in the E- Selectin Gene Associated With Recuuren Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1655-1659.
108. Pigott R, Dillon LP, Hemingway IH, et al. Soluble forms of E-selectin, ICAMand VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187: 584-589.
109. Leeuwenberg JFM, Smeets EF, Neeffjes JJ, et al. E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology* 1992; 77: 543-549.
110. Malik I, Danesh J, Whincup P. et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 971-975.
111. Kowalska I, Strackowski M, Szelachowska M, et al. Circulating E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 in men with coronary artery disease

- assessed by angiography and disturbances of carbohydrate metabolism. *Metabolism* 2002; 51: 733-766.
112. Angel Jose Gonzalez- Ordonez, Jose Manuel Fernandez- Carreira. The concentrations of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and lipids are independently associated with venous thromboembolism. *Haematologica* 2003; 88: 1035-1043.
113. Timothy M. Carlos and John M. Harlan. Leukocyte-Endothelial Adhesion Molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-2101.
114. Shih- Jen Hwang, PhD; Chistiem Ballantyne, MD. Circulating Adhesion Molecules VCAM-1, ICAM-1 and E- Selectin in Carotid Atherosclerosis and Incident Coronary Heart Disease Cases. *Circulation* 1997; 96: 4219-4225.
115. Danett K. Brake, E. O'Brain Smith. ICAM-1 expression in adipose tissue; effects of diet-induced obesity in mice. *Amj Physiol Cell Physiol* 2006; 291: 1232-1239.
116. De Fougerolles A.R., T.A. Springer. Intercellular adhesion molecule 3, a third adhesion counter-receptor for lymphocyte function-associated molecule 1 on resting lymphocytes. *J Exp. Med* 1992; 175: 185-190.
117. Patey N, Vazeux R, Canioni D, Potter T, Gallatin WM, Brousse N. Intercellular adhesion molecule-3 on endothelial cells. Expression in tumors but not in inflammatory responses. *Am J Pathol* 1996; 148 :465-472.
118. Slawomir Tubek, Piotr Grzanka, Iwona Tubek. The role of zinc in thrombosis and pulmonary embolism in the course of antiphospholipid syndrome – short review. *Biol Trace Elem Res* 2008; 122: 193-196.
119. Milne DB, Johnson PE. Assessment of copper status: effect of age and gender on reference ranges in healthy adults. *Olin Chem* 1993; 39: 883-887.
120. Solomons NW. On the assessment of zinc and copper nutrition in man. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 856-871.
121. Honkanen V, Kontinen Y'F, Sorsa T, Hukkanen M, Kempainen P, Santavirta S, et al. Serum zinc, copper and selenium in rheumatoid arthritis. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1991;5: 261-263.
122. Versieck J, Barbier F, Speecka A, Hoste J. influence of myocardial infarction on serum manganese, copper and zinc concentrations. *Olin chem* 1975; 21: 578-581.
123. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720-1728.
124. Kaplan ED. Association between homocyst(e)ine levels and risk of vascular events. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 175-192.
125. Cantu C, Alonso E, Jara A, et al. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004; 35: 1790-1794.

126. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GC, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274:1049–1057.
127. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1988; 81:466–474.
128. Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. Low Circulating Folate and Vitamin B6 Concentrations Risk Factors for Stroke, Peripheral Vascular Disease, and Coronary Artery Disease. *Circulation* 1998; 97:437-443.
129. Joffe HV, Goldhaber SZ. Upper- extremity deep vein thrombosis. *Circulation* 2002;106: 1874-80.
130. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121: 877-905.
131. Goldhaber SZ, Elliot GC. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation*. 2003;108: 2726-2729.
132. Itti E, Nguyen S, Robin F, et al. Distribution of ventilation/ perfusion ratios in pulmonary embolism: an adjunct to the interpretation of ventilation/ perfusion lung scans. *J Nucl Med* 2002;43: 1596-1602.
133. Senior RM. Pulmonary Embolism. In Wyngaarden JB, Smith HL, Bennett JC (eds): *Cecil Textbook of Medicine* (19th ed). Philadelphia, WB. Saunders Company 1992: 421-429.
134. Jandik J, Endrys J, Rehulove E, et al. Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. *Cardiovasc Res* 1993;27: 1076-1083.
135. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995;107: 10-17.
136. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Thrombosis and Thromboembolism. *Diagnosis of Disease of the Chest* 4th ed. WB Saunders Co 1999: 1773-1843.
137. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21: 1301-1336.
138. Stein PD, Terin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1992;100: 598-603.
139. Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 864-71.
140. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DH, et al. Factors Associated with An Antemortem Diagnosis of Major Pulmonary Embolism. *Am J Med* 1982;73: 822-826.
141. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds) , *Emergency Medicine: A comprehensive Student Guide* (5th ed). New York, McGraw-Hill Co 2000: 396-401.

142. Cannon CP, Goldhaber SZ. Cardiovascular risk stratification of pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1996;78: 1149-1151.
143. Harold IP, Mark AK, Alfred PF. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. Ed: AP Fishman. Mc Graw- Hill Newyork; pp.1998:1297-1329.
144. PIOPED Investigators. The 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.
145. Okay K, Cemri M, Cengel A. Acute pulmonary embolism. *Anadolu Kardiy. Derg* 2005;5:221-6.
146. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 812-821.
147. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
148. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162: 747-756.
149. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 133-144.
150. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem* 2003; 49: 1846-1853.
151. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1006-1011.
152. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138: 941-951.
153. Lee AY, Hirsh J. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Annu Rev Med* 2002; 53: 15-33.
154. Michiels JJ. Rational diagnosis of pulmonary embolism (RADIA PE) in symptomatic outpatients with suspected PE; an improved strategy to exclude or diagnose venous thromboembolism by the sequential use of a clinical model, rapid ELISA D-dimer test, perfusion lung scan, ultrasonography, spiral CT, and pulmonary angiography. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 413-418.
155. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 115: 203-208.
156. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology* 1993; 189: 133-136.
157. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spinal computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003; 24: 29-38.

158. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 2001;120: 474-481.
159. Goldhaber SZ. Echocardiography in the Management of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med.* 2002;136: 691-700.
160. Miniati M, Monti S, Pratali L, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med.* 2001;110: 528-535.
161. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008; 133: 358-362
162. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995; 16: 534-538.
163. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468.
164. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003; 24: 13-28.
165. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109: 2160-2167.
166. Kuzo SR, Goodman RL. CT Evaluation of Pulmonary Embolism. *AJR* 1997;169: 959-965.
167. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi- detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-2327.
168. Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-452.
169. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, et al. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004; 116: 84-90.
170. James H. Thrall, Harvey A Ziesmann. *Nuclear Medicine: Requisites.* London: Mosby 2th ed. 2002:145-167.
171. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, et al. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994;193: 103-107.
172. Smith TP. Pulmonary Embolism; what's wrong with this diagnosis? *AJR* 2000;174:1489- 1497.
173. Olin JW. Pulmonary Embolism. *Rev Cardiovasc Med.* 2002;3: 68-75.
174. Nicole L. Whitlatch, M.D. and Thomas L. Ortel, M.D., Ph.D. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2008; 29:25-39.

175. Stein PD, Hull RD, Saltzman HA, Pineo G. Strategy for diagnosis of patients with suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1993; 103: 1553-1559.
176. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-899.
177. Wells, PS, Ginsberg, JS, Anderson, DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997.
178. Wells, PS, Anderson, DR, Rodger, M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416.
179. Van Belle, A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172.
180. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135: 98.
181. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 296-304.
182. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-97.
183. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-171.
184. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, et al. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1631-1635.
185. Marieke JHA, Monique GL, Leclerck GL, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138: 941-951.
186. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Annals of Family Med* 2007; 5: 63-73.
187. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 821.
188. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360: 1914-1920.
189. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116: 291-299.

190. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 531-536.
191. Kruit WH, de Boer AC, Sing AK, van Roon F. The significance of venography in the management of patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 1991; 230:333-339.
192. Van Beek EJ, Kuyser PM, Schenk BE, et al. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Frequency and clinical validity. *Chest* 1995; 108: 170-173.
193. Van Beek EJ, Kuijter PM, Büller HR, et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2593-2598.
194. Groot MR, van Marwijk Kooy M, Pouwels JG, et al. The use of a rapid D-dimer blood test in the diagnostic work-up for pulmonary embolism: a management study. *Thromb Haemost.* 1999; 82: 1588-1592.
195. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 1365-1370.
196. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 23-26.
197. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994; 154: 289-297.
198. Wolde M, Hagen PJ, MacGillavry MR, et al. Non-invasive diagnostic work-up of patients with suspected pulmonary embolism: preliminary results of a management study. *Thromb Haemost* 2004; 7:1110-1117.
199. Perrier A, Howarth N, Didier D, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001; 135: 88-97.
200. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-195.
201. Türk Toraks Dergisi, Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, Cilt 10, Ek 11, Eylül 2009, S:20-30.
202. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357-361.
203. Stein PD, Gottschalk A, Saltzman HA, Terrin ML. Diagnosis of acute pulmonary embolism in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1452-1457.
204. Lesser BA, Stein PD, Chen J, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 102: 17-22.
205. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000; 160: 512-516.

206. Stein PD, Coleman RE, Gottschalk A, et al. Diagnostic utility of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism is not diminished by pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 604-606.
207. Stein PD, Gottschalk A, Henry JW, Shivkumar K. Stratification of patients according to prior cardiopulmonary disease and probability assessment based on the number of mismatched segmental equivalent perfusion defects. Approaches to strengthen the diagnostic value of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104: 1461-1467.
208. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 2008; 121: 617-624.
209. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-2822.
210. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1685-1689.
211. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110: 3276-3280.
212. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649-653.
213. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-2547.
214. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-1579.
215. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-1952.
216. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a metaanalysis. *Circulation* 2007; 116: 427-433.
217. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acidbinding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007; 28: 224-229.
218. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarkerbased risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 2166-2172.
219. Scridon T, Scridon C, Skali H, et al. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96: 303-305.

220. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401-428.
221. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 454-545.
222. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2008; 29: 2276–2315.
223. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a Standard care nomogram: A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-881.
224. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Jhonston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 104-109.
225. *The Handbook of Critical care Drug Therapy*, ed. Susla GM et al. 2000; 358-359.
226. Warkentin TED, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecularweight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335.
227. Ahmet I, Majdet A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia. Diagnosis and management update. *Postgrad Med* 2007; 83: 575-582.
228. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood* 2008; 112: 2607-2616.
229. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-415.
230. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Sub- cutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191-202.
231. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-1702.
232. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 2000: 584-617.
233. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003; 24: 73-91.
234. Emmerich J, Meyer G, Decousus H, Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; 96: 251-257.
235. A National Cooperative Study. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. *Circulation* 1973; 47 (2 suppl): II 1-108.

236. Stein PD: Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. In Stein PD (ed): Pulmonary embolism. 2nd ed. Massachusetts, Blackwell Publishing; 2007, pp 425-436,
237. Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction: pro. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2197-2199.
238. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347:1143-1150.
239. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184-188.
240. Califf RM, White HD, Van de Werf F, et al. for the GUSTO-I Investigators. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. *Circulation* 1996; 94: 1233-1238.
241. Meneveau, N, Schiele, F, Metz, D, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1057-1063.
242. Goldhaber SZ. Modern treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002; 35: 22-27.
243. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *N. Eng J Med* 2008: 359; 2804-2813.
244. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1018-1023.
245. Greenfield LJ, Kimmell GO, McCurdy WC 3rd. Transvenous removal of pulmonary emboli by vacuum-cup catheter technique. *J Surg Res* 1969; 9: 347-352.
246. Koning R, Cribier A, Gerber L, et al. A new treatment for severe pulmonary embolism: Percutaneous rheolytic thrombectomy. *Circulation* 1997; 96: 2498-2500.
247. Brady AJB, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet* 1991; 338:1186-1189.
248. Schmitz-Rode T, Janssens U, Duda SH, et al. Massive pulmonary embolism: percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 375-380.
249. Tajima H, Murata S, Kumazaki T, et al. Hybrid treatment of acute massive pulmonary thromboembolism: mechanical fragmentation with a modified rotating pigtail catheter, local fibrinolytic therapy, and clot aspiration followed by systemic fibrinolytic therapy. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 589-595.
250. Dauphine C, Omari B. Pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1240-1244.
251. Clarke DB. Pulmonary embolectomy re-evaluated. *Ann R Coll Surg Engl* 1981; 63: 18-24.
252. Streiff MB. Vena caval filters: A comprehensive review. *Blood* 2000; 95: 3669-3677.

253. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters: Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1985-1994.
254. Girard P, Stern JB, Parent F. Medical literature and vena cava filters: so far so weak. *Chest* 2002; 122: 963-967.
255. Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year followup of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006; 18: 187-188.
256. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thrombus in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 192-197.
257. Prins MH, Hutten BA, Kopman MM, Büller HR. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999; 82: 892-898.
258. Prandoni P, Lensng AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
259. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1710-1711.
260. Dalovich LR, Gingsberg SJ, Douketis JD, et al. A metaanalysis comparing LMWH with UFH in the treatment of venousthromboembolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 181-188.
261. Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Kızılcın Ö, Günen H, Gülbaş G. Altmışüç Pulmoner Emboli Olgusunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2004; 15: 15-21.
262. Atıkcın Ş, Atalay F, Turgut D, Ünsal E. Pulmoner Tromboemboli: 42 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 87-93.
263. Şahbaz S, Öztürk B, Tertemiz KC, ve ark. Pulmoner tromboemboli olgularının radyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları. *Solunum* 2007; 9: 27-32.
264. Kırıl N, Salepçi B, Özdoğan S, Tevetoğlu İ, Çağlayan B. Klinik Olarak Yüksek Olasılıklı Pulmoner Embolili Olgularımızın Retrospektif Analizi. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 172-176.
265. Telliöglü E, Şengören Ö, Özacar R. Pulmoner Tromboemboli Olgularının Klinik, Kan Gazı, Radyolojik, Sintigrafik ve Ultrasonografik Özelliklerinin Retrospektif İncelemesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2010;24: 21-28.
266. Erbaycu AE, Tuksavul F, Uçar H, Güçlü SZ. Kırkdokuz Pulmoner Emboli Olgusunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2004, 18: 113-118.
267. Abakay Ö, Topçu F, Abakay A, Akyıldız L, Yıldız T. Kliniğimizde 2000-2005 Yılları Arasında Yatırılan Pulmoner Tromboemboli Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi. *Akciğer Arşivi* 2007; 8: 127-133.
268. Özer T, Kart L, Örnek T, ve ark. Pulmoner emboli öntanısıyla spiral BT anjiyografi istenen olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2006; 4: 22-28.

269. Şen N, Ermiş H, Altınkaya N, ve ark. Genç ve Yaşlı Pulmoner Embolili Olgularımız: Klinik Özellikler, Laboratuvar ve Instrumental Bulgular ve Yaş Gruplarına Göre Farklılıklar. Türk Toraks Dergisi 2010; 11 : 160-166
270. Şimşek A, Türkan Ö, Melek K, Eyüboğlu FÖ. Hastanemizde Tam Alan Pulmoner Tromboemboli (PTE) Olgularının Değerlendirilmesi: 5 Yıllık Deneyim Türk Toraks Dergisi 2010; 11: 149-154
271. Cushman M, Tsai A, Heckbert SR, et al. Incidence rates, case fatality, and recurrence rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolus: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Thromb Haemost.* 2001;86:OC2349.
272. Altıntaş A, Çil T, Kaplan MA, Yurt M, Batun S. Derin Ven Trombozu Olgularında Herediter Trombofilik Risk Faktörleri. *Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2007 ; 17: 65-69.
273. Sarıman N. Homozigot Faktör V Leiden (G1691A) Mutasyonuna Bağlı Tekrarlayan Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Emboli Olgusu. *Toraks Dergisi* 2008; 9: 80-83.
274. Kreidy R, Irani-Hakime N. Is thrombophilia a major risk factor for deep vein thrombosis of the lower extremities among Lebanese patients?. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5: 627–633.
275. Torres JD, Cardona H, Alvarez L, et al. Inherited thrombophilia is associated with deep vein thrombosis in a Colombian population. *Am J Hematol.* 2006; 81:933-937.
276. Roldan V, Lecumberri R, Munoz-Torrero JFS, et al. Thrombophilia testing in patients with Venous Thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thrombosis Research* 2009;124: 174-177.
277. Pottier P, Cormier G, Truchaud F, Planchon B. Efficiency of Systematic Thrombophilia Screening in Idiopathic Venous Thrombosis: A Prospective Study in Internal Medicine. *Clin Appl Thrombosis/ Hemostasis* 2005; 11:243-251.
278. Yokus O, Albayrak M, Balcik OS, et al. Risk factors for thrombophilia in young adults presenting with thrombosis. *Int J Hematol* 2009; 90:583-590.
279. Margaglione M, Brancaccio V, De Lucia D, et al. Inherited Thrombophilic Risk Factors and Venous Thromboembolism. *CHEST* November 2000; 118:1405-1411.
280. Caprini J.A., Goldshteyn S, Glase C.J., Hathaway K. Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30: 550-555.
281. Kruse L, Mitchell A.M, Camargo C.A, Hernandez J, Kline J.A. Frequency of Thrombophilia-Related Genetic Variations in Patients with Idiopathic Pulmonary Embolism in an Urban Emergency Department. *Clinical Chemistry* 2006;52: 1026–1032.
282. Tuğ E, Tuğ T, Gepdiremen S.D, Talay F, Aydın H, Kurt B. Batı Karadeniz Bölgesindeki Pulmoner Tromboemboli Vakalarında Faktör V, Faktör II ve MTHFR Mutasyonlarının Sıklığı. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2010;22:185-192.

283. Rossi E, Za T, Ciminello A, Leone G, Stefano V.D. The risk of symptomatic pulmonary embolism due to proximal deep venous thrombosis differs in patients with different types of inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1030–1034.
284. Tug E, Aydin H, Kaplan E, Dogruer D. Frequency of genetic mutations associated with thromboembolism in the Western Black Sea Region. *Internal Medicine* 2011; 50: 17-21.
285. Kupeli E, Verdi H, Simsek A, Atac FB, Eyuboglu FO. Genetic Mutations in Turkish Population With Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* November (Baskıda).
286. Tsai AW, Cushman M, Tsai MY, et al. Serum homocysteine, thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *American Journal of Hematology* 2003;72:192-200.
287. Bezemer ID, Doggen CJM, Vos HL, Rosendaal FR. No Association Between the Common MTHFR 677C→T Polymorphism and Venous Thrombosis. *Arch Intern Med.* 2007;167:497-501.
288. Rahimi Z, Mozafari H, Ahmadi AS, et al. Deep venous thrombosis and thrombophilic mutations in western Iran: association with factor V Leiden. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21:385-388.
289. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad PR, et al. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population – results from the HUNT 2 study. *British Journal of Haematology* 2008; 141: 529–535
290. Shemeleva VM, Kapustin SI, Papayan LP, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism in patients with arterial and venous thrombosis from North Western Russia. *Thrombosis Research* 2003;111:351-356.
291. Spiroski I, Kedev S, Antov S, et al. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR-677 and MTHFR-1298) Genetic Polymorphisms with Occlusive Artery Disease and Deep Venous Thrombosis in Macedonians. *Croat Med J* 2008; 49: 39–49.
292. Obeidat NM, Awidi A, Sulaiman NA, Abu-khader IB. Thrombophilia-related genetic variations in patients with pulmonary embolism in the main Teaching Hospital in Jordan. *Saudi Med J.*2009; 30:921-925.
293. Chen TY, Su WC, Tsao CJ. Incidence of thrombophilia detected in southern Taiwanese patients with venous thrombosis. *Ann Hematol* 2003; 82:114-117.
294. Mishra MN, Bedi VS. Prevalence of common thrombophilia markers and risk factors in Indian patients with primary venous thrombosis. *Sao Paulo Med J* 2010; 128:263-267
295. Altinisik J, Ates O, Ulutin T, Cengiz M, Buyru N. Factor V Leiden, Prothrombin G20210A, and Protein C Mutation Frequency in Turkish Venous Thrombosis Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2008; 14:415-420.

296. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2005;3: 459–464.