



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA NEGATİF AKUT FAZ
REAKTANI FETUİN-A DÜZEYİNİN TESPİTİ**

DR. Adem Yavuz ALNIAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Sivas

2017



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA NEGATİF AKUT FAZ
REAKTANI FETUİN-A DÜZEYİNİN TESPİTİ**

DR. Adem Yavuz ALNIAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç. Dr. Y. Kenan TEKİN

Danışman Öğretim Üyesi

Bu tez T.C. Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP)
tarafından 2017/T-729 proje numarası ile desteklenmiştir.

Sivas

2017



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun
10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Doç. Dr. İlhan KORKMAZ

Üye: Yrd. Doç. Dr. Yusuf Kenan TEKİN

Üye: Doç. Dr. Mehmet Ediz SARIHAN

Bu tez, 28.02.2017 tarih ve 2017-02/23 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

...../...../2017

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakültesi Dekanı



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pulmoner Emboli hastalarında negatif akut faz reaksiyonu Fetuin-A düzeyinin tespiti
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Yusuf Kenan Tekin			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÖBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>				
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener Gültekin
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pulmoner Emboli hastalarında negatif akut faz reaktanı Fetuin-A düzeyinin tespiti
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
		SIGORTA
	ARAŞTIRMA BÖTÇESİ	<input type="checkbox"/>
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017-02/23	Tarih: 28.02.2017
-----------------	---------------------	-------------------

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Emin Yener Gültekin

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Emin Yener Gültekin	Oroloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Körşat Karadağ	Genel Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hülya Tokar	Periodontoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazak	Biyofizik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aynur Engin	Enfeksiyon Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülşay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali Şahin	Romatoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ziynet Çınar	Biyostatistik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Altun	Tıbbi Farmakoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener Gültekin
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pulmoner Emboli hastalarında negatif akut faz reaktanı Fetuin-A düzeyinin tespiti
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Yrd. Doç. Dr. Mahmut Ekici	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Levent Sağlan	Aile Hekimi	Sivas Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Hüseyin Saygın	Oroloji	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Araş. Gör. Emine Özdamar	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğret. Melih Arslan	Sınıf Öğretmeni	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener Gültekin
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer alınacağı her sayfaya imza atmalıdır.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman ilgi anlayış ve desteğini gördüğüm, değerli hocalarım tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Yusuf Kenan TEKİN, Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. İlhan KORKMAZ, Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Fatma Mutlu KUKUL GÜVEN ve Acil Tıp Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Erdal DEMİRTAŞ'a;

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Şevki Hakan EREN'e;

Tabloların hazırlanmasında desteğini esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Ziyet ÇINAR'a;

Beraber çalışmaktan keyif aldığım ve onur duyduğum Acil Tıp Anabilim Dalı'nda çalışan asistan, hemşire, att, sekreter ve tüm acil servis personeline;

Bugüne gelmemde büyük katkı ve emekleri olan sevgili aileme;

Asistanlık eğitimim süresince yoğun çalışma temposunda ve nöbetlerimde desteğini her zaman yanımda hissettiğim ve her konuda yardımcı olan sevgili eşim Didem'e;

Hayatıma renk katan, motivasyon ve sevinç kaynağım, oğullarım Sabahattin Erdem ve Ali Kerem'e;

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Adem Yavuz ALNIAK

ÖZET**Pulmoner Emboli Hastalarında Negatif Akut Faz Reaktanı Fetuin-A
Düzeyinin Tespiti****Adem Yavuz ALNIAK. Acil Tıp Anabilim Dalı.****Sayfa 61, Sivas. 2017**

Pulmoner Tromboemboli (PTE), tanı konması zor olabilen ve mortalitesi yüksek bir klinik tablodur. Tanı için gerekli olabilecek sintigrafi ve tanıda altın standart olan anjiografinin belli merkezlerde yapılabilmesi, bazı olgularda tanı çabalarının yetersiz kalmasına neden olmaktadır.

Pulmoner Embolizm, hemostatik dengenin bozulduğu, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Bu hastalıkta erken tanı ve prognostik süreçle ilgili yeni belirteçlere ihtiyaç vardır.

Bu çalışmadaki amaç, PTE düşündüren şikâyet, muayene ve nonspesifik laboratuvar bulgularına sahip hastalarda plazma Fetuin-A testinin tanı değerini tespit edip bunun PTE hastalık tanısında kriter olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Anahtar Sözcükler: Pulmoner Emboli, Fetuin-A, Derin Ven Trombozu

ABSTRACT**Determination Of Negative Acute Phase Reactant Fetuin-A Levels in
Pulmonary Embolism Patients****Adem Yavuz ALNIAK. Department of Emergency Medicine.****Sayfa 61, Sivas. 2017**

Pulmonary Thromboembolism (PTE) is a clinical chart that can be difficult to diagnose and has a high mortality. Scintigraphy and angiography, which may be necessary for diagnosis, can be done at certain centers, causing the diagnostic efforts to be inadequate in some cases.

Pulmonary embolism is a disease with impaired hemostatic balance and high morbidity and mortality. New markers for early diagnosis and prognostic process are needed in this disease.

The aim of this study is to determine the diagnostic value of plasma Fetuin-A test in patients with complaints, examination and nonspecific laboratory findings of PTE and to investigate its usefulness as a criterion in the diagnosis of PTE.

KEY WORDS: Pulmonary Embolism, Fetuin-A , Deep Vein Thrombosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Pulmoner Emboli Epidemiyolojisi	5
2.2. Pulmoner Emboli Patogenezi	6
2.2.1. Normal Hemostaz ve Venöz Trombüs Oluşumu	6
2.2.2 Pulmoner Embolinin Fizyopatolojisi	7
2.3. Pulmoner Emboli Etiyolojisi Ve Risk Faktörleri	10
2.4. Pulmoner Emboli Kliniği.....	12
2.5. Pulmoner Emboli Tanısı	14
2.5.1. Klinik Skorelama	14
2.5.2. Görüntüleme	15
2.5.3. Laboratuvar Tetkikleri	18
2.6. Pulmoner Emboli Tedavisi	21
2.6.1. Hemodinami ve Solunum Desteği	21
2.6.2. Antikoagülasyon	21
2.6.3. Trombolitik Tedavi	21
2.6.4. Cerrahi Embolektomi.....	22
2.7. Fetuin-A.....	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
7. KAYNAKLAR.....	34



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PTE	: Pulmoner Tromboemboli
DVT	: Derin ven trombozu
VTE	: Venöz tromboemboli
PE	: Pulmoner emboli
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
USG	: Ultrasonografi
MR	: Manyetik rezonans
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ADP	: Adenozin difosfat
TF	: Doku faktörü
V/Q	: Ventilasyon-perfüzyon
PAB	: Pulmoner arter basıncı
EKO	: Ekokardiyografi
EKG	: Elektrokardiyografi
BNP	: Beyin natriüretik peptid
UFH	: Unfraksiyone heparin
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
CRP	: C-reaktif protein
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
Ca-Pi	: Kalsiyum-Fosfat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. PTE tanı algoritması	20
---	----



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2. 1. Pulmoner Emboli Hastalarında Risk Faktörleri (65)	11
Tablo 2. 2. Venöz tromboemboli için risk faktörleri (16)	12
Tablo 2. 3. Pulmoner embolili hastalarda belirti ve bulguların sıklığı(68,69)	13
Tablo 2. 4. Pulmoner emboli tanısı alan ve almayan hastalarda semptom ve bulguların kıyaslanması (70).....	13
Tablo 2. 5. Klinik olasılığı değerlendirmede Wells kriterleri (73).....	14
Tablo 2. 6. Klinik olasılığı değerlendirmede Revize Geneva kriterleri(73).....	15
Tablo 4. 1. Bireylerin yaşları ile ilgili karşılaştırma.....	26
Tablo 4. 2. Cinsiyet yönünden karşılaştırma	26
Tablo 4. 3. Bireylerin CRP, kan lökosit, albumin ve Fetuin-A değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 4. 4. Ex olan ve olmayan hastaların Fetuin-A değerlerinin karşılaştırılması ..	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli, pulmoner atar damarların genellikle alt ekstremite derin venlerinden ya da pelvik venlerden kaynaklanan pıhtı ile tıkanması sonucu oluşan klinik bir tablodur. Pulmoner emboli derin ven trombozunun (DVT) bir uzantısı olup, altta yatan sebeplerin aynı olması nedeniyle klinik tanımlamada bu iki olayı ifade eden venöz tromboemboli (VTE) terimi de kullanılmaktadır (1). Pulmoner arter ve/veya dalları, genellikle sistemik venler vasıtası ile taşınan trombüs ile tıkanırken (%90'ın üzerinde), nadiren trombüs dışı maddeler ile (yağ, hava, tümör hücresi, amniyon sıvısı, septik materyal) de tıkanabilir (2,3).

Pulmoner Emboli mortalite ve morbiditesi yüksek, bazen tanısında güçlük çekilen ve tekrarlayabilen bir hastalıktır. Hastalığın tanı ve tedavisi kadar VTE riski mevcut olan bireylerin korunması da önemlidir (4). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre VTE'nin yıllık ortalama insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla beraber artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına çıkar (5-7).

Tedavi edilmeyen olgularda PE'nin mortalitesi %25-30 iken, tedavi edilen olgularda mortalite %2-8'e kadar düşmektedir (8,9). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda bir milyondan fazla insanın PE'den etkilendiği düşünülmektedir (10,11). Bunların yaklaşık 300.000 kadarının öldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (6,12). Vakaların çoğunda otopsiye kadar tanı konulamadığı görülmektedir (13,14). Pulmoner emboli geçiren ve yaşayan hastaların da yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamamaktadır (15).

Klinik tablo embolinin sayısına, büyüklüğüne, yerine, enfarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, hastanın yaşı ve önceki kardiyak rezervine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Pulmoner emboliye özgü olmayan klinik semptom ve belirtiler, semptomsuz bir tablodan masif emboli sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpazede görülebilir (4). Bulguların belirsiz olması durumunda ise tanı zorlaşmaktadır. Büyük bir trombüs sessizce başlayıp sonrasında semptomatik hale gelerek ölümcül olabileceği gibi, kardiyak rezervi yetersiz olan hastalarda küçük bir trombüs bile majör semptomlarla kendini belli edebilir. Pulmoner Embolide tanının hızla konularak tedavinin başlanması

mortaliteyi azaltacağı için tanıya yönelik testler önem taşımaktadır. Bu yüzden klinik şüphe varlığında ileri tetkiklere ihtiyaç vardır (16).

Pulmoner emboli tanısını koymak için çeşitli laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri mevcuttur. Bunun için son dönemde kullanılan D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan fibrin yıkım ürünüdür (17,18). D-dimerin DVT ve PE tanısında sensitivitesi %94-98 ve spesifisitesi %50-60 arasında bulunmuştur (18,19). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, kalp yetmezliği, kanser, ağır enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus ve gebelik gibi durumlarda da test pozitif bulunabilir (20). Normal serum D-dimer seviyesi, yüksek risk grubundaki hastalarda PE'yi dışlamak için yeterli değildir. Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi mevcut hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Bu sebeple bu tarz hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Negatif prediktif değeri %80'in altında olan D-dimerin düşük serum düzeyleri, PE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş, hastanede yatanlarda) PE'yi tek başına dışlayamamaktadır (21).

Troponin-T kalp kaslarına spesifik bir enzimdir. Masif PE'ye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen ihtiyacını artırır. Sağ koroner arter dolaşımının da azalması sonucu sağ ventrikül kaslarında mikroenfarktüsler gelişir ve bu alanlardan troponin salınımı artar (22). Artmış serum troponin seviyesi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Yüksek troponin seviyeleri PE'li hastalarda risk belirlenmesinde sıkça kullanılsa bile tek başına tanısal belirteç olarak kullanılamaz (23).

Sağ ventrikül yüklenmesine bağlı ventriküllerin gerilmesi ile natriüretik peptidlerin seviyesinde artış görülebilir (21). Fakat pulmoner hipertansiyona yol açan kalp yetmezliği ve pekçok durumda natriüretik peptidlerin seviyelerinde yükselme görülebileceğinden dolayı PE tanısında kullanılmaları uygun değildir (24).

Transtoraksik ekokardiyografi (TTE), alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi (USG), spiral bilgisayarlı tomografi (BT) arteriyografi ve venografi, manyetik rezonans (MR) görüntüleme, pulmoner anjiyografi, akciğer sintigrafisi PE tanısında kullanılabilen görüntüleme yöntemleridir (4). Fakat tüm merkezlerde bu görüntüleme yöntemlerine ulaşılamayabilir. Pulmoner anjiyografi, PE tanısında, altın

standart yöntem olarak kabul edilir. Ancak selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arter dallarındaki trombüsler için tanıda yeterli olmayabilir (25).

Pulmoner emboli tanısı koymada ucuz, güvenilir, kolay ve hızlı ulaşılabilir, spesifite ve sensitivitesi yüksek bir biyokimyasal marker henüz mevcut değildir. Bilim insanları tarafından ileride tanısal değeri olabilecek pekçok endojen molekül üzerinde araştırmalar sürdürülmektedir. Fetuin-A da üzerinde çeşitli alanlarda araştırma yapılan moleküllerden birisidir.

Fetuin-A önemli bir vasküler kalsifikasyon inhibitörüdür. Pekçok çalışmada düşük Fetuin-A seviyesinin artmış kalsifikasyon skoru, arteriyel sertlik, mortalite ve kardiyovasküler olay insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26).

Fetuin-A büyük oranda karaciğerde sentezlenen, insülin bağımlı endojen tirozin kinaz reseptör inhibitörüdür (27). Serum seviyesi metabolik sendromla ilişkili olan Fetuin-A'nın özellikle aterosklerozun erken belirteci olarak ana karotis arterin intima media kalınlığı ile pozitif orantısı belirlenmiştir. Daha da ötesi hayvan ve insan yağ dokusu hücrelerine direk etki ederek subklinik inflamasyon ve sitokin salınımına sebep olduğu saptanmıştır (28). Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda azalmış Fetuin-A seviyelerinin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi bulunmuştur (29). Koroner arter hastalığı için erken belirteç olabileceği belirlenmiştir. 2008'de yayınlanan bir çalışmada plazma Fetuin-A düzeyinin, miyokard infarktüsü ve iskemik inme riskiyle ilişkili olduğu belirlenmiş, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (27). STEMI'lı hastalarda yapılan ve 284 hastayı içeren bir çalışmada serum Fetuin-A düzeyindeki düşüklük ile 6 aylık toplam mortalite arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. 2010 yılında ülkemizde yapılan bir araştırmada azalmış serum Fetuin-A seviyelerinin artmış oranda koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü ilişkili olduğu saptanmıştır (30). Fetuin-A kan düzeyinin bazı çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörlerinden olan tip 2 diyabetle doğru orantılı olduğu ve miyokard infarktüsü ve iskemik inme riskini artırdığı saptanmıştır (27). Bazı çalışmalarda da bunun aksine azalmış serum Fetuin-A seviyeleriyle koroner arter hastalığının ve koroner arter kalsifikasyonunun arttığı gösterilmiştir (28,30).

Bu çalışmalar ışığında Fetuin-A' nın vasküler hastalıkların patogenezinde karmaşık mekanizmalarla rol oynadığı düşünülmektedir.

Pulmoner emboli şüphesi uyandıracak semptom ve bulgularla acil servislere başvuran hastalarda PE prevalansı %30 civarında seyretmektedir (4). Tedavi ile %25-30'ları bulan mortalitenin azalması, acil servislerde tanıya hızla ulaşmanın önemini göstermektedir. Biz de vasküler yapıyı etkileyen hastalıklarda kan Fetuin-A seviyelerinin değiştiğini gösteren çalışmaların rehberliğinde; pulmoner vasküler yatağı etkileyen, tromboembolik bir durum olan ve tanı konulmasında gecikildiği takdirde mortalite ve morbiditesi artan bir hastalık olan PE'de kan Fetuin-A düzeylerini tespit edip, bu hastalığın tanısında inflamatuvar süreçle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve/veya dallarının genellikle sistemik toplar damarlar ile taşınan trombüs ve bazen de trombüs dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücresi, amniyon sıvısı, septik materyal) tıkanması durumudur (1,2). Pulmoner damar yatağındaki tıkanıklık sıklıkla derin bacak venlerinde meydana gelen pıhtılardan kopan parçalara bağlı gelişmekte (%90'ın üzerinde), diğer trombüs dışı nedenler nadiren görülmektedir (2,3).

Pulmoner emboli mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen ve tanıda güçlük çekilebilen, önlenabilir kardiyovasküler acil bir durumdur. Eşlik eden hastalıkların klinik tabloyu maskeleyesi ve semptomların çok geniş bir yelpazede görülmesi nedeniyle tanı koymak güç olabilir (4).

Tedavi edilen olgularda mortalitenin %2-8'e kadar düşmesi nedeniyle PE tanısının hızlı konulabilmesi önemlidir (8,9).

2.1. Pulmoner Emboli Epidemiyolojisi

ABD'de semptomatik VTE olaylarının tahmini yıllık toplam sayısı 600.000'den fazladır. VTE ile ilgili ölümlerin yılda 296.370 olduğu tahmin edilmektedir. Bu ölümlerin 21.223'ü (% 7) VTE teşhisi konan, 101.032'si (% 34) ani ölümcül PE ve 174.115'i (% 59) takip edilemeyen hastalardır. Semptomatik VTE olaylarının yaklaşık üçte ikisi hastanede ve üçte biri hastane dışında görülmüştür (31). Venöz tromboemboli için yıllık ortalama insidans yaklaşık 1/1000 olup yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45 yaş ve altına göre yaklaşık risk 10 kat daha yüksektir (5-7). PE için ise yıllık insidansın 71-117/100.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (6,10). Avrupa Kardiyoloji Birliği'nin PE çalışma raporunda yıllık vaka sayısı Fransa için 100.000, İngiltere ve Galler için 65.000 ve İtalya için 60.000 olarak belirtilmiştir (22). Kadın ve erkeklerde benzer oranlarda görülmesine rağmen; genç bayanlarda oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavileri, gebelik ve lohusalık nedenlerinden kaynaklı olarak görülme sıklığı biraz artmıştır (6,32,33). Sistolik arteriyel hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kanser, takipne, TTE'de sağ

ventriküler hipokinezi ve hastanın 70 yaş üzerinde olması PE'li hastaların artmış mortalite riski ile anlamlı olarak ilişkilidir (33,34).

2.2. Pulmoner Emboli Patogenezi

2.2.1. Normal Hemostaz ve Venöz Trombüs Oluşumu

Normal kan akışı; koagülan, antikoagülan ve fibrinolitik sistemler arasındaki denge ile mevcut olmaktadır (35). Bu denge hem kanamayı hem de uygunsuz pıhtılaşmayı engellemektedir. Bu iki süreç arasındaki uyumsuzluk tromboz gelişimine neden olmaktadır (36).

Trombüs, vasküler sistemin içinde kan elemanları ile gelişen anormal kitle formasyonudur ki, normal hemostaz mekanizmalarının uygunsuz aktivasyonu sonucu meydana gelir (37). Trombüs başka lokalizasyonlara taşınarak emboli meydana gelir. Trombozun patofizyolojisinde 3 ana faktör vardır. Bunlar; damar duvarındaki bozukluklar, kan akımının bozulması ve kandaki faktörlerin prokoagülasyon yönünde değişmesidir (38). Damardaki zedelenme sonucu lokal kan akımını azaltmak için öncelikli olarak damar spazmı gelişir (39).

İkinci aşamada damardan adenosin difosfat (ADP) ve benzer bazı kimyasal mediyatörler salgılanır. Bunun sonucunda trombosit adezyonu, agregasyonu ve trombosit tıkaçı oluşturulur (37). Trombositlerden tromboksan A₂ (TxA₂), ADP ve diğer agonistlerin salgılanması daha fazla trombosit agregasyonuna ve trombozun büyümesine neden olmaktadır. Trombositler aktive oldukları zaman hemen yapışma ve kümeleşme özelliğine sahiptirler (40).

Üçüncü aşamada koagülasyon kaskadı devreye girer. Koagülasyon kaskadı, serin proteaz enzimlerden oluşan ve sıkı bir mekanizmayla kontrol edilen bir düzendir. Genellikle endotel hasarı sonucunda bütün hücrelerde bulunan doku faktörü (TF) açığa çıkar. Faktör VII ile birlikte TF kompleks oluşturarak faktör X'ü aktive eder. Bu aktivasyon; direkt yol ya da faktör IX aktivasyonu yolu olmak üzere iki yolla gerçekleşebilir. Faktör IXa oluşuktan sonra faktör VIIIa'nın yardımıyla faktör X aktive edilir. Faktör Xa, trombositler ve faktör V ile birlikte protrombini (faktör II) trombine (faktör IIa) çevirir. Daha sonra trombin, fibrinojeni fibrine

çevirir. Fibrin, faktör XIIIa'yı kullanarak anstabil primer trombosit tıkaçı stabil solid agregata çevirir. Fibrin oluşumuna kadar olan bu süreç sekonder hemostaz olarak da bilinir (36).

Fizyolojik şartlarda pıhtılaşmayı önleyen 3 önemli faktör:

1. **Antitrombin III (AT III):** Trombinin plazmadaki major inhibitörüdür. Trombini bağlayıp, fibrinojene etki etmesini engeller. Heparin ile birleştiğinde, AT III'ün trombini uzaklaştırma yeteneği 10 kat artar. Diğer pıhtılaşma faktörlerini de inhibe eder.
2. **Trombomodulin:** Trombini bağlayarak doğal bir antikoagülan olan protein C'yi aktive eder. Aktive protein C ise protein S kofaktörlüğü ile FVa ve FVIIIa'nın enzimatik yıkılmasını sağlar. Antikoagülan aktivite geliştirir.
3. **Plazmin:** Hemostaz sağlandıktan sonra "fibrinoliz" ile aşırı fibrin oluşumu engellenir. Yaralanan dokular ve damar endoteli yavaş bir şekilde doku plazminojen aktivatörü (TPA) salgılamaya başlarlar. Pıhtı oluşuktan bir süre sonra, plazminojen plazmine çevrilir ve pıhtı ortadan kaldırılır. Plazmin protrombin, FV, FVIII, fibrinojen, FXII gibi maddeleri eriten proteolitik enzim görevi yapar (37,40)

2.2.2 Pulmoner Embolinin Fizyopatolojisi

Damar duvar hasarı özellikle pelvik ve kalça operasyonları gibi major cerrahi girişimler sonrasında VTE için önemli predispozan faktör olmaktadır (41). Staz ve türbülans normal laminar akımı bozarak trombositlerin endotelle temasına neden olur. Endotelyal hücrelerin aktive olması, pıhtılaşma sisteminin aşırı aktivasyonu veya antikoagülan mekanizmasının inhibisyonu ile trombus oluşumuna neden olur (38,40).

Venöz sistemden kalkan trombusün oluşturduğu PE'nin oluşturacağı klinik ve fizyolojik sonuçlar:

- a) Tıkanan pulmoner arter yatağının genişliğine
- b) Embolinin akciğerde oluşturacağı değişikliklere

c) Pulmoner emboli öncesi hastanın kardiyopulmoner fonksiyonel kapasitesine bağlıdır (4).

Tıkanan damarın beslediği akciğer dokusunda perfüzyon kesilmesine rağmen ventilasyon devam eder. Bu bölgeler ‘alveoler ölü boşluk’ alanları olarak değerlendirilir. Total ölü boşluk artar. Artmış ölü boşluk karbondioksit eliminasyonunu bozar (42). Arteriyel PCO₂'ye medüller kemoresöptörlerin duyarlılığı artmaz ve hipokseminin de katkısıyla ‘hiperventilasyon’ gelişir. Hiperventilasyon ve artmış ölü boşluk ventilasyonunun etkisiyle ‘alveoler hipokapni’ ortaya çıkar (43,44). Alveollerde oluşan hipokapni ve kesilen pulmoner dolaşım nedeniyle tıkanan yerin distalinde bronkokonstrüksiyon ve alveoler kollaps gelişir (11).

Takip eden süreçte tıkanan damarın distalindeki alveoler alandaki sürfaktan yapımı bozulur. Sürfaktan azalması ile alveoler kollaps, atelektazi (24-48 saat içinde), alveoler ödem ve hemoraji ortaya çıkar. Ventilasyon alanlarının da kaybı ile ventilasyon-perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulur (43). Ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğu oksijen ve karbondioksit transferini bozar. Perfüzyona göre ventilasyon daha iyidir (45). Bu durumda akciğer içindeki kan akımının yeniden düzenlenmesi gerekir. Kılcal damar yatağında akımın azaldığı bölgeler ve tıkanmamış damarların bulunduğu aşırı akım bölgeleri V/Q uyumsuzluğuna yol açarak, hipoksemiye katkıda bulunur (46). Venöz kan akciğerdeki gaz değişim ünitesine uğramaksızın arteriyel sisteme girdiğinde şantlar oluşur. Etkilenen akciğer dokusundaki sürfaktan eksikliği ve hemorajiden kaynaklanan atelektazi de ventilasyon perfüzyon oranlarının azalmasına ve arteriyel hipoksiye katkıda bulunur (42).

Trombüs üzerinde biriken trombositlerden, hasarlı endotel hücreleri ve akciğer mast hücrelerinden çeşitli nörohumoral maddeler salınır. Serotonin ve TxA₂ en önemli mediatörler olmak üzere, histamin, araşidonik asit metabolitleri, lökotrienler, PAF, PGF₂ α salınan vazokonstrüktör maddelerdir. Trombüslerden salınan bu vazoaaktif maddeler ile bronkokonstrüksiyon ve pulmoner arterde vazokonstrüksiyon meydana gelir. Ventilasyonun devam ettiği alanlarda V/Q dengesizliği oluşur. Pulmoner yatakta periferik vasküler direnç artışı ile dolaşım daha

da azalır. Refleks yolla da vazospazm gelişir (47). Venöz oksijen basıncı düşük olan PE'li hastada sağ ventrikül yetmezliğinin gelişmesi arteriyel hipoksemiye katkıda bulunur.

Hipoksemi gelişim mekanizmaları:

- a) V/Q oranının bozulması
- b) Azalan kan kardiyak atım hacmi nedeni ile arteriyel-venöz oksijen farkının artması
- c) Atelektazi ve ödem nedeniyle ventilasyonun kaybolduğu alanlarda ve artan pulmoner arteriyel basınca (PAB) bağlı var olan arteriyo-venöz anastomozların açılması nedeni ile şant gelişmesidir (4,43,44).

Akciğer dokusu üç kaynaktan oksijen temin eder:

- 1) Ventilasyon
- 2) Pulmoner dolaşım
- 3) Bronşiyal dolaşım

Pulmoner emboli sırasında ventilasyon ve pulmoner dolaşım durur. Ancak bronşiyal dolaşım sistemik dolaşımdan kanlandığı için etkilenen bölgeyi beslemeye devam eder.

Akut PE'nin esas sonuçları hemodinamiktir ve pulmoner arter yatağının %30-50'si tromboemboli ile tıkanığında aşikâr hale gelir (42,48). Damar yatağının %50'den fazlasının aniden tıkanacağı masif emboli sonrası PAB'nin kısa sürede 40 mmHg'nin üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişir (43,44,48).

Bir iki gün içinde vücudun endojen trombolitik sisteminin aktive olması ile tıkanan damarların rekanalizasyonu başlar ve 10-14 gün içerisinde büyük ölçüde tamamlanır.

Tamamen rekanalize olması 4-8 haftayı bulur (49). Ancak olguların sadece yarısında tam rezolüsyon gelişir. Diğer yarısında ise trombüs organize olur ve rezidüel trombüs kalır. Nadiren bazı olgularda rekanalizasyon gelişmez, pulmoner hipertansiyon gelişir.

Tekrarlayan mikrotromboemboliler de pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanabilir (50).

2.3. Pulmoner Emboli Etiyolojisi Ve Risk Faktörleri

PE, herhangi bir risk faktörü olmaksızın da ortaya çıkabilmekle beraber genellikle bir ya da birden fazla risk faktörünü barındıran insanlarda görülür. İdiopatik PE olarak adlandırılan risk faktörü bulunamamış hastaların oranı tüm pulmoner embolili hastalarının %20' si kadardır.

Risk faktörleri genel olarak Virchow triadı (damar endotelinde hasar, venöz staz, hiperkoagülabilité) ile açıklanmaktadır (51,52,53).

Kanın subendoteliyal bazal membrana ulaşması, koagülasyon proteinlerini aktive ederek koagülasyon mekanizmasını başlatır. Endotelyal hasarın en önemli nedeni travmalardır. Diğer nedenleri ise hiperhomosisteinemi ve SLE gibi otoimmün hastalıklardır (54).

Venöz tromboz, genellikle bir venöz staz döneminin ardından gelişir. Bunun nedeni aktive koagülasyon faktörlerinin lokal olarak birikmesi ve sistemik klirensin gecikmesi ile trombüs oluşmasıdır (55). Yatağa bağımlı olmak, ileri yaş, obezite, konjestif kalp yetmezliği, anestezi, büyük ya da uzun süreli ameliyat geçirmek venöz staza yatkınlığı arttırmaktadır (54).

VTE için hiperkoagülabilitéye neden olan herediter risk faktörleri; Faktör V Leiden mutasyonu, Faktör II (protrombin) mutasyonu ve protein C, protein S ve antitrombineksiklikleridir (56). Faktör V Leiden mutasyonu ve Faktör II mutasyonu VTE' de en sık karşılaşılan kalıtsal geçişli risk faktörleri olarak belirlenmiştir (57,58). Faktör V Leiden mutasyonu sıklığı bazı toplumlarda az iken bazı toplumlarda yüksektir. Türkiye'de ise Faktör V Leiden prevalansı %10 gibi yüksek bir düzeyde bulunmuştur (59). VTE geçiren olguların %11- 29' unda Faktör V Leiden mutasyonu saptanmıştır. İzole edildiğinde heterozigot taşıyıcılarda VTE riskinin 3-8 kat fazla olduğu, homozigotlarda ise riskin 80 kat arttığı bildirilmiştir (60,61). Edinsel ve kalıtsal risk faktörleri Tablo 2.2.'de gösterilmiştir (16).

Gebelikte venöz dönüş kısıtlanması ve hiperkoagülabilite eğilimi nedeniyle tromboz riski en az 5 kat artar. Pre-eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk daha yüksektir (62).

Malignite venöz tromboembolizmlili hastaların %17'sinde tespit edilmiştir. Pulmoner emboli solid tümörler, lösemi ve lenfoma ile ilişkilidir. Pulmoner emboli ile en çok ilişkili kanser pankreas kanseridir (63).

Operasyonlar ve travmalar pıhtılaşma faktörlerini etkiler. Aynı zamanda immobilizasyona neden olarak pulmoner emboliye zemin hazırlar. PE tüm postoperatif ölümlerin %15' inin nedenidir. Bacak amputasyonları ve kalça, pelvis ve spinal cerrahi, pulmoner emboli açısından en yüksek riskli operasyonlardır. Şiddetli yanıklar yine pulmoner emboli açısından risk oluşturur (64).

Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II (PIOPED II) isimli bir çalışma sonrasında pulmoner emboli tanısı alan hastaların %94'ünde Tablo 2.1.'deki risk faktörlerinin en az bir tanesinin mevcut olduğu tespit edilmiştir (65).

Tablo 2. 1. Pulmoner Emboli Hastalarında Risk Faktörleri (65)

İmmobilizasyon
Son 1 ay içerisinde 4 saat ya da daha fazla süren seyahat öyküsü
Son 3 ay içerisinde cerrahi operasyon öyküsü
Kanser öyküsü
Mevcut tromboflebitinin olması ya da tromboflebit öyküsü
Son 3 ay içerisinde alt ekstremitte ya da pelvise travma öyküsü
Sigara kullanımı
Son 3 ay içerisinde santral venöz kataterin ya da girişimin olması
Öncesinde pulmoner emboli öyküsü
Kalp yetmezliğinin olması
Kronik obstrüktif akciğer hastalığının olması
Geçirilmiş inme öyküsü

Tablo 2. 2. Venöz tromboemboli için risk faktörleri (16)

GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ	KAZANILMIŞ RİSK FAKTÖRLERİ
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Son 3 ayda cerrahi(örn: pelvik,kalça)
Protein S eksikliği	Kanser
Faktör V Leiden mutasyonu	İmmobilizasyon
Aktive Protein C rezistansı (FV mutasyonu olmadan)	Travma
Protrombin G20210A mutasyonu	Spinal kord hasarı
Disfibrinojenemi	Gebelik-Lohusalık dönemi
Plazminojen eksikliği	Polistemia vera
Hiperhomosisteinemi	Antifosfolipid sendromu
Faktör VIII artışı	Oral kontraseptif ilaçlar
Antikardiyolipin antikorları	Hormon replasman tedavisi
Faktör VII eksikliği	Kemoterapi
Faktör IX artışı	Santral venöz kateterizasyon
	Konjestif kalp yetmezliği
	VTE geçirme öyküsü
	Nefrotik sendrom

2.4. Pulmoner Emboli Kliniği

PE'nin en yaygın semptomları hastaların % 60'ından fazlasında dispne, öksürük ve taşipne olmasıdır (66). Pulmoner emboli hastaları nadiren nefes darlığı, plöretik ağrı ve hipoksi gibi klasik semptomlarla başvururlar. Çoğu hastada atipik şikayetler ve semptomlar mevcut olabilir. Pulmoner emboli nedeni ile beklenmedik şekilde ölen hastaların büyük çoğunluğunun ölüm öncesindeki 3 haftalık periyotta atipik şikayetleri olduğu görülmüştür. Hatta bu hastaların %40' ının bu nedenlerle birkaç haftalık periyotta bir hekim tarafından muayene edildiği belirlenmiştir (67).

Bu bilgiler ışığında pulmoner emboli olguları değişik klinik belirtilerle karşımıza çıkabilmekte ve ayırıcı tanıda düşünülmediği takdirde gözden kaçabilecek vakalar olmaktadır. Hastaların şikâyetleri her zaman şiddetli olmayabilir. Kliniğin belirleyicisi embolinin büyüklüğü, sayısı, lokalizasyonu, enfarktüs gelişip gelişmemesi, rezolüsyonun hızı, tekrarlayıcı olup olmaması ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyonun rezervidir. Pulmoner emboli tanısı konulan hastalarda belirti ve bulguların sıklığı Tablo 2.3.'de gösterilmiştir (68,69).

Tablo 2. 3. Pulmoner embolili hastalarda belirti ve bulguların sıklığı(68,69)

Belirtiler:	%	Bulgular:	%
Dispne	80	Takipne(>20/dk)	70
Göğüs ağrısı (plöretik)	52	Taşikardi (>100/dk)	26
Göğüs ağrısı (substernal)	12	DVT bulguları	15
Öksürük	20	Ateş (>38.5)	7
Hemoptizi	11	Siyanoz	11
Senkop	19		

Tablo 2. 4. Pulmoner emboli tanısı alan ve almayan hastalarda semptom ve bulguların kıyaslanması (70)

Belirti ve bulgular	Pulmoner emboli tanısı alan hastalar	Pulmoner emboli tanısı almayan hastalar
Dispne	% 50	% 51
Plöretik göğüs ağrısı	% 39	% 28
Öksürük	% 23	% 23
Substernal göğüs ağrısı	% 15	% 17
Ateş	% 10	% 10
Hemoptizi	% 8	% 4
Senkop	% 6	% 6
Tek taraflı bacak ağrısı	% 6	% 5
DVT (tek taraflı bacak şişliği)	% 24	% 18

Sonuçta pulmoner embolinin birçok bulgusu ve semptomu olmakla beraber bireysel klinik belirtiler ve bulgular ne duyarlı ne de özgüdür (70). Pulmoner emboli

tanısı alan ve almayan hastalarda semptom ve bulguların kıyaslanması Tablo 2.4.' te gösterilmiştir.

2.5. Pulmoner Emboli Tanısı

2.5.1. Klinik Skoring

PE tanısında klinik olarak olasılık değerlendirilmesinde birçok skoring sistemi kullanılmaktadır. PE' yi dışlamak için D-dimer testine ek olarak 4 klinik skoring sisteminin performansları değerlendirilmiş (Wells skoringı, basitleştirilmiş Wells skoringı, modifiye Geneva ve basitleştirilmiş modifiye Geneva skoringı) ve normal D-dimer sonucu ile kombine edildiğinde, benzer sonuçlar elde edilmiştir (71).

Skoring sistemlerinden ikisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi Wells skoringı olup, "Canadian" skoringı olarak da bilinir. İkinci skoring ise modifiye Geneva skoringıdır. Bu skoringlarda hastaların klinik olasılıkları düşük, orta ve yüksek risk şeklinde sınıflandırılır (72).

Tablo 2. 5. Klinik olasılığı değerlendirmede Wells kriterleri (73)

Kriterler	Puan
DVT' nin klinik semptomları	3
PE dışında daha az olası alternatif tanı	3
Nabız >100 dk	1,5
Son dört haftadaki immobilizasyon, cerrahi öyküsü	1,5
DVT veya PE öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Malignite (Son 6 ay içerisinde tedavi uygulanması)	1
Olasılık	Skor
Yüksek	>6.0
Orta	2-6
Düşük	<2.0

Wells skoringı basit ve kolay toplanabilen bilgiye dayalıdır. Buna karşılık, kuraldaki bir öznel maddenin ağırlığı nedeniyle (PE' ye göre daha az muhtemel olan

bir başka tanı), gözlemciler arası tekrarlanabilirliğin değişken olduğu saptanmıştır (74). Modifiye Geneva skorlaması basit ve bütünüyle klinik değişkenlere dayanmaktadır (75). Hangi kural kullanılırsa kullanılsın, düşük olasılık kategorisinde tanı almış PE' li hastalarının oranı %10, orta klinik olasılıktakiler için %30, yüksek klinik olasılıktakiler için ise bu oran %65'tir. Bu bulgular, düşük ve orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer gibi diğer non-invaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PE' nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir. Tablo 2.5. ve Tablo 2.6.'da Wells ve Geneva skorlamaları gösterilmiştir.

Tablo 2. 6. Klinik olasılığı değerlendirmede Revize Geneva kriterleri(73)

Kriterler	Puan
65 yaş üstü olma	1
VTE öyküsü	3
Cerrahi öyküsü	2
Aktif malignite	2
Tek taraflı ayak ağrısı	3
Alt ekstremitede tek taraflı ödem, palpasyonla ağrı	4
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94 atım /dakika	3
>95 atım /dakika	5
Olasılık	Skor
Yüksek	>10
Orta	4-10
Düşük	0-3

2.5.2. Görüntüleme

2.4.2.1. Akciğer Grafisi

PE tanısı alan birçok hastada akciğer grafisinde anormal bulgular olmasına rağmen PE' ye özgü bulgular yoktur. Yaygın olarak plevral efüzyon, atelektazi, parankimal opasite, diafram gölgesinde yükselme görülse de bunların pulmoner emboli tanısında spesifikliği yoktur (76).

2.5.2.2. Elektrokardiyografi (EKG)

Pulmoner emboli tanısı alan hastaların EKG' sindeki sinüs taşikardisi ve EKG anormallikleri spesifik bulgular değildir ve daha çok ayırıcı tanıda faydalıdır. RV işlevini bozmayacak kadar küçük pulmoner embolilerde EKG değişikliği

görülmebilir. En sık rastlanan EKG bulguları % 70'e kadar görülebilen nonspesifik ST-T dalga değişiklikleridir (77). Prekordiyal derivasyonlarda yaygın T dalga negatifleşmesinin görülmesi, ciddi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Masif PE'de DII, DIII ve aVF' de büyük p dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve S1Q3T3 paterni gözlenebilir. Ayrıca atriyal aritmiler, inkomplet sağ dal bloğu veya sağ eksen sapması görülebilir (78).

2.5.2.3. Ekokardiyografi(EKO)

Ekokardiyografinin pulmoner emboli tanısında kullanımı sınırlıdır. Transözefagial ekokardiyografi pulmoner arterin ana dallarındaki embolilerin tanısını koymada fayda sağlayabilmekle beraber duyarlılığı % 82' dir. Bütün pulmoner emboliler göz önüne alındığında duyarlılığı % 59, özgüllüğü ise %77' dir. Ancak ayırıcı tanı için EKO'dan yararlanılabilir. Pulmoner emboli hastalarında pulmoner arter basıncının ölçümü ve sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Yapılan bir çalışmada sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan hastalarda mortalite oranı %10 bulunmuştur (79). Sağ ventrikül fonksiyonu değerlendirmesi tedavi açısından da önem taşımaktadır.

2.5.2.4. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografisi

Pulmoner emboli olgularının %90'ından fazlası bacaklardaki derin venlerde gelişen trombüslere bağlı ortaya çıkar (2,3). Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PE olduğu kanıtlanmış hastalarda %70 oranında DVT bulunmuştur. Derin ven trombozunun araştırılması için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon USG'si, iki yönlü doppler USG ve renkli doppler USG yer almaktadır (80). Kompresyon USG'nin proksimal DVT için duyarlılığı %90'ın üzerindeyken, özgüllüğü %95 civarındadır (81).

2.5.2.5. Spiral Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Spiral BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Dedektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar (82,83). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda çok dedektörlü spiral BT'nin PE için sensitivitesinin %83,

spesifitesinin %96 olduğu bulunmuştur (84). 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 (85). Son yıllarda spiral BT anjiyografi sırasında aynı protokolün bir parçası olarak yapılan BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin incelemesi sağlanmaktadır (84).

2.5.2.6. Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, D-dimer düzeyi yüksek olan ve iyotlu kontrast maddeye karşı alerji ya da böbrek yetersizliği gibi BT açısından kontrendikasyonu olan hastalar için geçerli bir seçenektir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (86). Çocukların genellikle pulmoner perfüzyonu erişkinlere kıyasla daha homojendir ve oluşabilecek perfüzyon kusuru daha kolay saptanabilir. Bu nedenle çocuklarda pulmoner emboli tanısında erişkinlere kıyasla daha duyarlı bir yöntemdir. Normal sintigrafi, normal bir akciğeri ya da klinik olarak önemsiz bir emboliyi gösterir. Sintigrafi sonucu yüksek olasılıklı ise yaklaşık olarak %85 doğruluk oranına sahiptir (87). PE dışında kalan birçok akciğer hastalığında (pnömoni gibi), ventilasyon ve perfüzyon defektleri aynı lokalizasyonda veya en azından aynı büyüklüktedir (uyumlu defektler). Ventilasyon defektlerinin eşlik etmediği perfüzyon defektleri (uyumsuz defektler) ise PE'yi düşündürür (86).

2.5.2.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir. Hareket artefaktlarının yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az kullanılır (88).

2.5.2.8. Pulmoner Anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PE'de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir (25). Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0.5,

morbidite oranı %1 civarındadır. Bu nedenle konvansiyonel anjiyografiden mümkün oldukça kaçınılmalıdır.

İleri pulmoner hipertansiyon, sol dal bloğu, kontrast madde alerjisi, gebelik, renal yetmezliği olanlarda kontrendikedir (26).

2.5.3. Laboratuvar Tetkikleri

2.5.3.1. D-Dimer

Klinik olasılık skorlamasına göre düşük ve orta risk grubunda bulunan hastalarda bir sonraki basamak D-dimer testidir. D- dimer spesifik fibrin yıkım ürünüdür. PE olgularında D-dimer düzeyi 8 kata kadar artabilmektedir. D-dimer düzeyinin PE' yi saptamada ki sensitivitesi 500ng/ml üzerinde %97-100 olarak bildirilmektedir. D- dimer testleri %35-45 düzeyinde düşük bir spesifite oranına sahiptir (89). Venöz tromboembolizm dışında birçok durumda (Malignite varlığı, ciddi enfeksiyonlar, cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, SLE, gebelik gibi) D-dimer testi pozitif sonuç verebilir (90). Warfarin tedavisi alan hastalarda, 5 günden fazla süren semptomlarda, izole küçük pulmoner enfarktlarda ve pıhtının küçük olduğu durumlarda D-dimer yanlış negatif sonuç verebilmektedir (91). D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülebilmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (92). Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik yöntemler, kalitatif ölçümler için eritrosit aglütinasyon ve klasik lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Bu testler arasında klasik lateks aglütinasyon testi ve eritrosit aglütinasyon testi en az duyarlı, ELISA ve turbidimetrik testler ise en duyarlı yöntemlerdir (93).

2.5.3.2. Arteriyel Kan Gazı

PE' nin araştırılmasında temel araçtır. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (94). Ancak arteriyel kan gazının normal bulunması PE tanısını dışlatmaz (95). Arteriyel oksijen saturasyonu % 95'in üzerinde olanların hipoksemik hastalara oranla mortalitesi daha düşüktür (96).

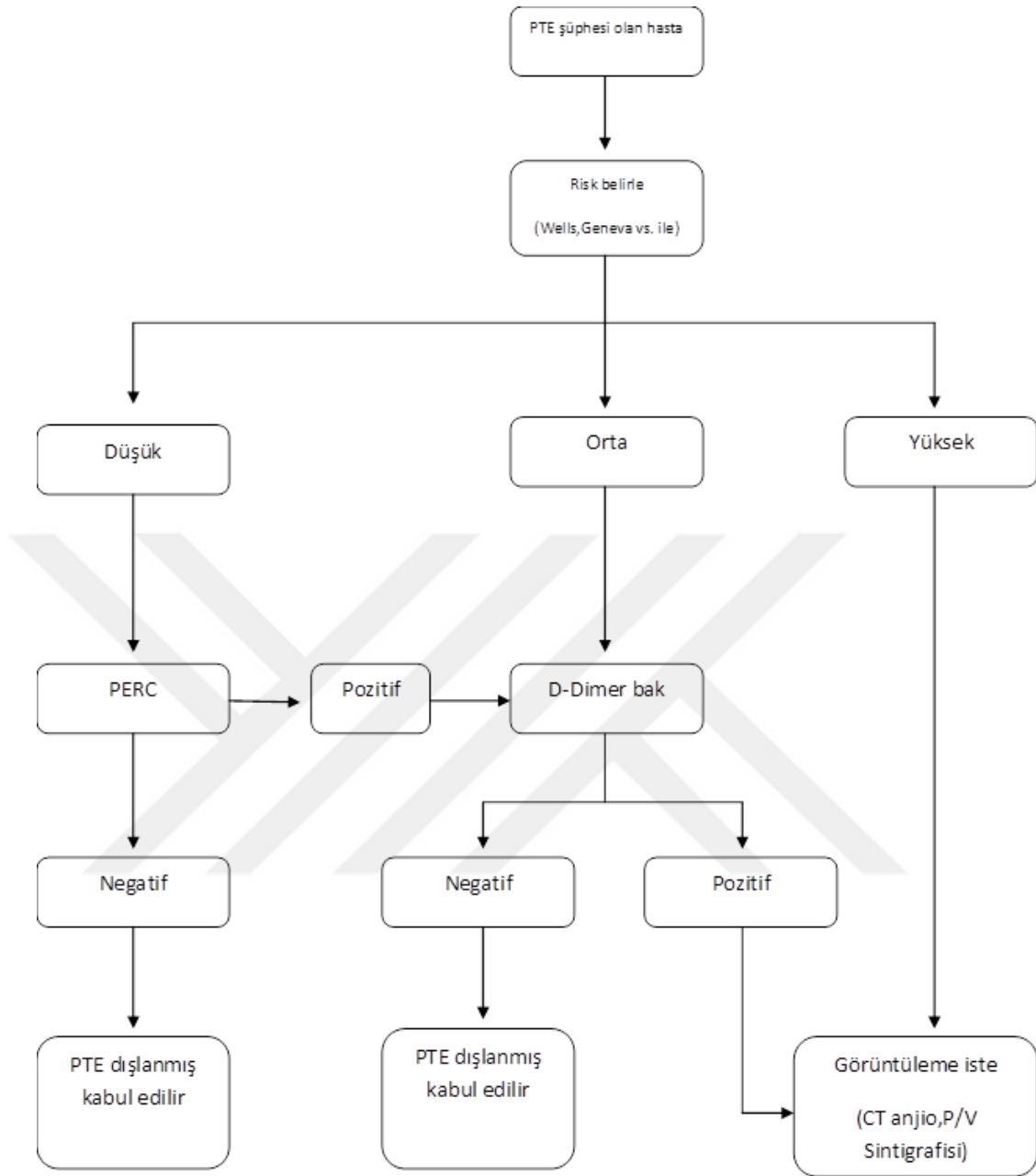
2.5.3.3. Kardiyak Troponin T

Kardiyak troponin T'nin artmış olması erken mortalite ve komplikasyonlar ile bağlantılı bulunmuştur (97,98). Masif PE'ye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sağ ventrikül kaslarında mikroenfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar (16,23). Artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir.

2.5.3.4. Natriüretik Peptidler

Ventrikül işlev bozukluğuna bağlı olarak artmış miyokard gerilmesiyle beyin natriüretik peptid (BNP) salınımının arttığı gösterilmiştir (99). Akut PE'de BNP ya da N-terminal proBNP (NT-proBNP) düzeylerinin, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve hemodinamik bozulmanın ağırlığını yansıttığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. BNP yüksekliğinin erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (100,101). Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümlerinin, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PE'li olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (100).

PTE tanı algoritması Şekil 2.1.'de anlatılmıştır.



**Pulmonary embolism rule out criteria (PERC)*

Şekil 2. 1. PTE tanı algoritması

2.6. Pulmoner Emboli Tedavisi

2.6.1. Hemodinami ve Solunum Desteği

Pulmoner Emboli riski yüksek hastalarda ani sađ kalp yetersizliđi ve kalp debisindeki dűşűş ۆlűme sebep olabilir. Bu nedenle bu hastalarda hemodinamik ve solunumsal destek ۆnemlidir. Agresif sıvı tedavisi sađ ventrikűl fonksiyonunda bozukluđa ve kalp kontraktilesinde azalmaya neden olur (102).

Pulmoner Embolide diğer reperfüzyon tedavileri ile birlikte vazopressör tedavisine genellikle ihtiyaç duyulur. Sistemik kan basıncını arttırması ve direk inotropik etkisi nedeniyle norepinefrin tercih edilmelidir. Norepinefrin, adrenalin veya dobutamin ile birlikte verilebilir. Vazodilatatör ilaçlar pulmoner vaskűler direnci azaltabildikleri gibi direk pulmoner vaskűler yapılarına ۆzgű olmamaları nedeniyle sistemik hipotansiyona neden olabilirler. Bu nedenle kullanımı ۆnerilmemektedir. Bazı alışmalar levosimendanın pulmoner arter basıncını azaltıp aynı zamanda sađ ventrikűl kontraktilesini de arttırdığını, bۆylelikle sistemik hipotansiyona da engel olduğunu gۆstermektedir (103).

2.6.2. Antikoagűlasyon

Orta ve yüksek riskli hastalarda antikoagűlan tedaviye erken bařlanmalıdır. Bunun için intravenűz unfraksiyone heparin(UFH), subkűtan dűřűk molekűl ađırlıklı heparin(DMAH) veya subkűtan fondaparinuxs bařlanabilir. Majör kanama riski daha dűřűk olduđu için DMAH ve fondaparinuxs ۆncelikli tercih olmalıdır (104).

Oral antikoagűlan tedavi parenteral tedavi ile aynı gűn bařlanmalıdır. K vitamini antagonistlerinden en sık kullanılan ilaç varfarin(coumadin) dir (105).

2.6.3. Trombolitik Tedavi

Hipotansiyonu olan ve řoktaki yüksek riskli Pulmoner Emboli hastalarında trombolitik tedavi ۆnerilmektedir (106).

Trombolitik tedavi tek başına antikoagulan tedaviye göre daha etkilidir. Pulmoner obstrüksiyonun erken çözülmesi pulmoner arter basıncını düşürerek sağ ventrikül fonksiyonunun düzelmesini sağlar (107).

2.6.4. Cerrahi Embolektomi

Yüksek riskli ve bazı orta riskli Pulmoner Emboli hastalarında trombolitik tedavi kontrendike ya da başarısızsa cerrahi embolektomi tercih edilebilir (108).

2.7. Fetuin-A

Fetuin-A fetal gelişim sırasında birçok dokudan üretilmesine rağmen erişkinde karaciğerden sentezlenen bir glikoproteindir (109).

Sistein proteaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir. Fetuin-A serum elektroforezinde geniş a-2 bandı oluşturur. Normal serum konsantrasyonu 0,5-1 g/L'dir ve inflamasyonda düzeyi azalır (110).

Asıl rolü Ca-Pi çökmesinin inhibisyonudur. İn vitro osteoblast kültürlerinde apatit oluşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (111).

Akut inflamasyonda Albümin ile birlikte serum seviyelerinin azaldığı düşünülerek negatif akut faz reaktanı olduğu öne sürülmüştür (112).

Fetuin-A seviyesinin proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α kan düzeyleri ile ters yönlü ilişkili olduğunu gösterilmiştir (113).

Yapılan çalışmalarda Fetuin-A seviyelerinin, pankreatit, kronik böbrek hastalıkları, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda %20 ile %30 arasında azaldığı gösterildi (114).

Fetuin-A, sialik asit kalıntılarını kesip atan iki N-bağlı ve üç O-bağlı oligosakkarit taşıyan bir glikoproteindir ve katyonik kalsiyum iyonuna bağlanabilir. Fetuin-A bu sebepten yumuşak dokudaki patolojik mineralizasyon veya kalsifikasyonunun endojen inhibitörü olarak bilinir (115).

Fetuin-A'nın kardiyomiyositlerde ve beyinde iskemiye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Düşük Fetuin-A konsantrasyonu, miyokardiyal fonksiyonlar üzerine direkt kötüleştirici etkiye sahiptir. (116).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız etik kurul onayı alındıktan sonra istatistik biriminin belirlediği sayı olan 25 hasta sayısı üzerine çıkılarak 31 hasta üzerinde yürütüldü. Çalışmaya dahil olan hastalar Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran herhangi bir tedavi almamış, yeni Pulmoner Emboli tanılı hastalardan rastgele seçildi. Seçilen hastalarda Pulmoner Emboli'ye neden olan özel bir etyolojik durum aranmaksızın nabız, solunum sayısı, sistolik kan basıncı, EKG, kardiyak enzim, D-Dimer, kan gazı ve rutin biyokimyasal tetkiklerle birlikte Fetuin-A değerlerine bakıldı. Kanlar hastaların şikayetlerinin ilk gününde alındı. Hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylerden 5 ml venöz kan sarı kapaklı jelli biyokimya tüpleri içerisine alındı. Bu kan örnekleri en fazla 8 saat içerisinde 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar ependorf tüplere alınarak Fetuin-A ve albumin düzeylerini belirlemek üzere -80 oC'de muhafaza edildi. Soğuk zincire uygun şekilde saklanan numuneler çalışma öncesinde uygun şekilde çözündürülerek bekletilmeden çalışılmıştır.

Fetuin-A tayinleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarlarında yapıldı. Çalışmada serum Fetuin-A düzeyleri Sandwich Enzim Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. Ölçümler için 96 numunelik Fine Test marka ticari Fetuin-A kiti kullanıldı. Ayrıca uygun hastalarda görüntüleme yöntemi olarak Toraks CT-anjiyografi ile tanı netleştirildi.

Verilerin eksiksiz takibi için çalışmaya dahil olan hastalarda kullanılacak yeni bir gözlem kâğıdı geliştirildi. Bu gözlem kağıdında çalışmada kullanılacak gerekli veriler yer almaktadır.

Yaptığımız çalışmaya Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan 28.02.2017 tarih, 2017-02 sayı ve 23 karar numarasıyla Yerel Etik Kurul karar onayı alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak hastaların acil servise başvurup Pulmoner Emboli tanısı alması yeterlidir. Pulmoner Emboli'ye neden olan özel etyolojik durum, yaş, cinsiyet vs. aranmaksızın hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada $\alpha=0,05$ $\beta=0,20$ $(1-\beta)=0,80$ olarak alındığında çalışmaya 25 bireyin alınmasına karar verildi ve testin gücü $p=0,80378$ bulundu.

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (ver:22.0) programına yüklenerek veriler değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov Smirnov) bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde, Mann Whitney U testi ve Khi-kare testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamıza Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvurup Pulmoner Emboli tanısı alan 31 hasta alındı. Buna karşılık hastanemize başvuran ve Pulmoner Emboli saptanmayan 30 kişi ile kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunun beden kitle indeksi arasında fark olmadığı görüldü. Hasta grubundaki 31 kişiden çalışma kanları şikayeterinin ilk günü içerisinde alındı.

Gruplara ilişkin tablolar

Kontrol grubundaki bireylerin yaşları $68,07 \pm 18,64$ (medyan yaş 73), hasta grubundaki bireylerin yaşları $68,00 \pm 18,16$ (medyan yaş 73) olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arası fark önemsiz ($p=0,898$: $p>0,05$) bulunmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Bireylerin yaşları ile ilgili karşılaştırma

Gruplar	Minimum	Maximum	Ortalama
Hasta	22	88	$68,00 \pm 18,16$
Kontrol	21	88	$68,07 \pm 18,64$

Kontrol grubundaki bireylerin %43,3'ü kadın, %56,7'si erkek, hasta grubundaki bireylerin %45,2'si kadın, %54,8'i erkektir. Cinsiyet yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsizdir. ($X^2 = 0,021$, $p=0,886$: $p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. Cinsiyet yönünden karşılaştırma

	Kadın	Erkek	Toplam
Hasta	14(%45,2)	17(%54,8)	31
Kontrol	13(%43,3)	17(%56,7)	30

Çalışmamıza alınan pulmoner emboli olgularının %51,6 'sında (16 hasta) submasif, %48,4'ünde (15 hasta) masif pulmoner emboli tablosu saptandı.

Her iki gruptaki bireylerin sedim, CRP, kan lökosit, albumin ve Fetuin-A değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubunda Fetuin-A ve albumin değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Buna karşılık kan lökosit, sedim ve CRP değerleri kontrol grubunda düşük olmasına rağmen hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir.

Kalsiyum yönünden ise gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur($p>0,05$). İstatistiksel olarak önemsiz olmasına rağmen hasta grubunun Ca'u düşük bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. Bireylerin CRP, kan lökosit, albumin ve Fetuin-A değerlerinin karşılaştırılması

		N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maximum	Sonuç
Kalsiyum	Kontrol	30	9.11	.48	8.10	9.90	p=0,074
	Hasta	31	8.74	.78	6.45	9.97	
Sedim	Kontrol	30	10.97	5.46	4	28	t=12,88
	Hasta	31	53.68	17.34	18	78	
Crp	Kontrol	30	7.58	2.49	2.8	12.0	p=0,001*
	Hasta	31	80.17	50.34	18.3	188.0	
Albumin	Kontrol	30	4.47	.49	3.40	5.17	t=5,46
	Hasta	31	3.69	.61	2.60	5.01	
Fetuin-A	Kontrol	30	228.10	35.16	176.91	291.30	p=0,002*
	Hasta	31	196.46	20.76	153.28	223.33	
Kan lökosit	Kontrol	30	7.76	2.33	2.41	11.60	p=0,001*
	Hasta	31	15.36	1.83	12.89	21.40	

* $p<0,05$ önemli

Toplam 31 hasta içerisinde 3 hasta ex olmuştur. Bu hastalardan alınan örneklerdeki Fetuin-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark önemsizdir (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. Ex olan ve olmayan hastaların Fetuin-A değerlerinin karşılaştırılması

HASTA GRUBU	SAYI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	
EX OLMAYAN	28	195,98	20,46	t=0,59 p=0,698
EX OLAN	3	200,99	27,90	

5. TARTIŞMA

Pulmoner Emboli, tanı konması zor olabilen ve mortalitesi yüksek bir klinik tablodur. Tanı için gerekli olabilecek sintigrafi ve tanıda altın standart olan anjiografinin belli merkezlerde yapılabilmesi ve her hastada uygulanamaması bazı olgularda tanı çabalarının yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Bu sebeple bu hastalıkta erken tanı ve prognostik süreçle ilgili yeni belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmadaki amacımız PTE tanısı konan hastalarda plazma Fetuin-A düzeyini tespit edip diğer inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırmaktır.

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve/veya dallarının genellikle sistemik toplar damarlar ile taşınan trombus ve bazen de trombus dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücresi, amniyon sıvısı, septik materyal) tıkanması durumudur (1,2). Pulmoner damar yatağındaki tıkanıklık sıklıkla derin bacak venlerinde meydana gelen pıhtılardan kopan parçalara bağlı gelişmekte (%90'ın üzerinde), diğer trombus dışı nedenler nadiren görülmektedir (2,3). Trombus üzerinde biriken trombositlerden, hasarlı endotel hücreleri ve akciğer mast hücrelerinden çeşitli nörohumoral maddeler salınır. Serotonin ve TxA2 en önemli mediatörler olmak üzere, histamin, araziğonik asit metabolitleri, lökotrienler, PAF, PGF2 α salınan vazokonstrüktör maddelerdir. Trombuslardan salınan bu vazoaktif maddeler ile bronkokonstrüksiyon ve pulmoner arterde vazokonstrüksiyon meydana gelir. Ventilasyonun devam ettiği alanlarda V/Q dengesizliği oluşur. Pulmoner yatakta periferik vasküler direnç artışı ile dolaşım daha da azalır. Refleks yolla da vazospazm gelişir (47). Yani inflamatuvar bir süreç başlar.

Manolakis ve arkadaşları İnflamatuvar barsak hastalığında Fetuin-A düzeylerini anlamlı şekilde düşük bulmuştur, Fetuin-A'daki düşüşün akut faz ile sıkı bir bağlantı gösterdiğini hem crohn hem de ülseratif kolitteki kronik inflamatuvar süreçte potansiyel tanısallık ve belki prediktif değeri molekülü olabileceğini ortaya koymuştur (117).

Fetuin-A kalsifikasyon inhibitörü olarak da etkili bir glikoproteindir. In vitro çalışmalar Fetuin-A'nın kalsiyum ve fosfor ile kompleks oluşturduğunu ve onların solubilitelerini apolipoproteinlerin lipid çözünürlüğünü arttırmasına benzer bir şekilde arttırdığını göstermiştir (118). Fetuin-A, serum kalsiyum ve fosfat ile bağlanır ve muhtemelen retikuloendotel sistem ve normal böbrek yoluyla alınmış küçük

kalsifikoprotein parçacıkları oluşturur (119). Fetuin-A, serumdaki istenmeyen kalsiyum ve fosfatı temizlemek ve dolaşımdaki istenmeyen kireçlenmeyi önlemek için konakçı bir savunmadır (120). Çalışmamızda 31 hastanın Kalsiyum değerlerinin ortalamasının 8,74 mg/dL, 30 kontrol grubu bireyinin kalsiyum değeri ortalamasının ise 9,11 mg/dL olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı fark görülmemesine rağmen ($p=0,074$), kalsiyum ile Fetuin-A düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür.

Albumin gibi Fetuin-A da karaciğerde sentezlenir ve inflamasyon süresince düzeyi düşer. Stenvikel ve ark. yaptıkları çalışmada, hipoalbuminemi ile Fetuin-A eksikliği arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (121). Lin ve ark.'nın hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bir çalışmada serum albümin düzeyleri ile serum Fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit ederken, hastanın kronik böbrek yetmezliğine bağlı hemodiyaliz süresi arttıkça serum Fetuin-A düzeylerinde anlamlı olarak düşüş görülmüştür (122).

Çalışmamızda inflamatuvar bir süreç olan Pulmoner Emboli tespit edilen hastalarda serum albumin düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu görülmüştür. Hasta grubunun ortalama serum albumin düzeyi 3,69 g/dl iken kontrol grubunda 4,47 g/dl ölçülmüştür. İnflamatuvar süreçte albumin ve Fetuin-A seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olup negatif akut faz reaktanı olarak her ikisinin seviyesinde düşme görülmektedir.

İnfeksiyon, doku hasarı, immünolojik tepkimeler ve inflamatuvar süreç organizmada saatler ya da günler içinde ortaya çıkan sistemik bir yanıtı yol açar. Bu yanıtı genel olarak akut faz yanıtı (AFY) denir (123). AFY'nin görevi patojenleri izole etmek ve etkisizleştirmek, doku hasarını en aza indirerek başka patojen girişini engellemek, onarımı başlatmak ve böylece konak hemostatik mekanizmalarının hızlı bir biçimde normal fizyolojik fonksiyonu kazanmasını sağlamaktır (124). Bakteriyel, daha az oranda viral infeksiyonlar, travma, malign neoplazmlar, yanıklar, doku infarktları, immünolojik ve inflamatuvar olaylar, yoğun egzersiz ve doğum AFY'ye neden olan uyarılardır. Hastalığın lokalize ve jeneralize doğasından bağımsız olarak, AFY genel bir konak reaksiyonudur (125). Bu dönemde serum veya plazma düzeyinde artışı ya da azalışı saptanan proteinlere de akut faz proteinleri ya da akut

faz reaktanları adı verilmektedir. Bunların sentezi doku makrofajlarından salınan sitokinlerin etkisiyle karaciğerde olur ve nonspesifik olarak inflamasyonun varlığını ve şiddetini yansıtırlar (123). Akut faz yanıtına bağlı olarak sentezi artanlara pozitif, azalanlara ise negatif akut faz reaktanı denir.

Wang ve ark., yaptığı bir çalışmada CRP düzeyleri ile Fetuin-A arasında ters bir ilişki olduğunu bulmuş ve bu zıt ilişkinin Fetuin-A ile inflamasyon arasında da mevcut olduğunu tespit etmişlerdir (126). Fetuin-A seviyesinin proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α kan düzeyleri ile ters yönlü ilişkili olduğu gösterilmiştir (127). Ketteler ve arkadaşları stabil hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezlikli hastalarda düşük saptanan Fetuin-A düzeyinin, bir inflamasyon göstergesi olan CRP düzeyi ile zıt ilişkili olduğunu saptamışlardır (128).

Artmış CRP düzeyleri inflamasyonun varlığını ve şiddetini belirlemektedir. Doku hasarı, inflamasyon ve infeksiyona sitokin aracılı cevap olarak C reaktif proteinin dolaşımdaki düzeyi 1000 kat artabilmekte, 7-12 gün içerisinde bazal düzeylere inebilmektedir (129).

C-reaktif protein (CRP) iskemi olaylarının ön habercisi bir inflamasyon belirtecidir ve koroner arter rahatsızlığı olan kişilerde klinik durumun hakkında bilgi vermektedir (130). Bilgir ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada koroner arter rahatsızlığı olan kişilerde serum CRP ve Fetuin-A arasında negatif bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (131).

Eritrosit sedimentasyon hızı akut faz yanıtını değerlendirmede sık kullanılan testlerden biridir. Eritrosit sedimentasyon hızı inflamasyonun başlangıcından 24 saat sonra yükselir ve düzelmeye bir ay kadar sürebilir (132). Bu yüzden negatif akut faz reaktanı olduğu düşünülen Fetuin-A ile sedimentasyon arasında negatif bir korelasyon beklenir.

Janapatla ve ark. yaptıkları bir çalışmada CRP'nin pnömokoksik pnömoninin şiddeti için biyolojik belirteç olarak faydalı olduğunu teyit etmişlerdir. Pnömonikal enfeksiyonlarda serum Fetuin-A'nın nitel ve kantitatif analiziyle, S pneumoniae'nin neden olduğu komplike pnömoni tanımlayabileceklerini, Fetuin-A'nın seri ölçümleri ile invaziv pnömoni hastalarının tedaviye yanıtı ve pnömoniden kurtulmayı yansıtacak bir potansiyele sahip olduğunu belirtmiş ve şu anda ağır

invaziv pnömoni için kullanılan biyolojik belirteçlerin paneline Fetuin-A'nın da eklenmesini önermişlerdir (133).

Ketteler ve ark. son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında düşük serum Fetuin-A seviyelerinin bulunduğunu ve bu karaciğer kaynaklı glikoprotein azalmasının inflamasyon ile ilişkili olduğunu ve SDBY hastalarında hem tüm nedenleri hem de kardiyovasküler mortaliteyi öngördüğünü doğrulamıştır. İnflamasyon bulguları olan SDBY hastalarında ortalama Fetuin-A düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir (134).

Stenvinkel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yüksek CRP, düşük albumin ve fetuin düzeylerinin karotis plaklarının varlığı ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu bulmuştur. Çalışmalarında düşük Fetuin-A seviyesinin, renal replasman tedavisi alan SDBY hastalarında güçlü bir inflamasyon ve malnutrisyonla ilişkili mortalite risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Karotid plaklarda Fetuin-A düzeyi belirgin olarak düşük olduğu için düşük Fetuin-A'nın hızlanmış ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyon sürecini teşvik ettiği hipotezini destekleyen bulgular elde etmişlerdir. Genetik AHSN Thr256Ser varyasyonunun, özellikle inflamasyon bulguları olan hastalarda dolaşımdaki serum Fetuin-A düzeyleri ve sonucu üzerinde büyük etkisi olduğu gösterilmiştir (135).

Çalışmamızda, Pulmoner Emboli tanısı konan hastalarda ve kontrol grubu arasında sedimentasyon, kan lökosit ve CRP düzeyleri ile Fetuin-A arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca hasta grubunda ve toplamda albumin ve serum kalsiyum düzeyi ile Fetuin-A arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar Fetuin-A'nın bir negatif akut faz reaktanı olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Pozitif akut faz reaktanları ile negatif korelasyon göstermesi de bu görüşe uymaktadır.

Negatif akut faz reaktanı olduğu düşünülen Fetuin-A'nın inflamatuvar bir olay olan Pulmoner Emboli'de düzeyinin düşmesi beklenir. Çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında Fetuin-A düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0,002$) farklı bulunmuştur. Hasta grubunun Fetuin-A düzeyi $196,46\text{ng/mL}$,

kontrol grubundaki bireylerin Fetuin-A düzeyi ise 228,10ng/mL bulunmuştur. Bu da Pulmoner Emboli hastalarında Fetuin-A düzeyinin düştüğünü göstermektedir.

Ayrıca çalışmamızda 31 kişilik hasta grubundan 3 hasta ex olmuştur. Hasta grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında Fetuin-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen ex olan hastalar ile hasta grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,698$). Ex olan 3 hastadan bir tanesinin Fetuin-A düzeyi (168,967ng/mL) hasta grubunun Fetuin-A düzeyi ortalamasından (196,4693ng/mL) düşük bulunmuştur. Bu sebeple Pulmoner Emboli hastalarında Fetuin-A düzeyinin mortalite ile ilişkilendirilebilmesi için daha geniş hasta gruplarının bulunduğu çalışmaların yapılması önerilmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Pulmoner emboli hastalarında daha önce çalışılmamış bir parametre olan Fetuin-A ile inflamatuvar süreç arasındaki ilişki değerlendirilmeye alındı. Bu doğrultuda oluşturulan hasta ve kontrol gruplarından alınan kan örneklerinden başta serum Fetuin-A düzeyi olmak üzere diğer inflamatuvar parametreler çalışıldı, negatif akut faz reaktanı Fetuin-A ile inflamatuvar süreç arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Akut Pulmoner Emboli hastalarında Fetuin-A düzeyi düşük olarak tespit edildi. Pulmoner emboli hastalarında inflamasyonda değeri yükselen CRP, sedim ve kan lökositleri ile Fetuin-A arasında negatif bir korelasyon mevcuttu. Bu da Fetuin-A'nın negatif bir akut faz reaktanı olarak tespit edildiği diğer çalışmaları desteklemektedir. Çalışmamızda serum kalsiyum ve albumin seviyeleri ile Fetuin-A seviyesi arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi. Pulmoner Emboli hastalarında Fetuin-A düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Bu konuda daha fazla sayıda hasta grupları ile yapılan prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Karen KK Sheares How do I manage a patient with suspected acute pulmonary embolism? *Clinical Medicine* 2011, Vol 11, No 2: 156–9.
2. Jorens PG, Van Mark E, Snoecks A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism *ERJ* August 1, 2009 vol. 34 no. 2 452-474.
3. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005;128; 1593-600.
4. NY: Arseven O, Sevinç C, Alataş F ve ark. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10:7-47.
5. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-9.
6. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 585-93.
7. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
8. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
9. Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-62.
10. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933–938.
11. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:257–270.

12. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA. VTE Impact Assessment Group. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the U. S. *Blood* 2005; 106:267
13. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospitalpatients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82:203-5.
14. Bergqvist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* 1985;72:105-8.
15. Arseven O. Akut Pulmoner Embolizm. Göğüs Hastalıkları Acilleri. Ekim N, Türктаş H,ed. Ankara, 2000; 247-265.
16. Tapson VF. Acute pulmonary embolism *The New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1037-52.
17. 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: 812-21.
18. J Kelly, A Rudd, RR Lewis, BJ Hunt. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism *Archives of internal medicine*, 2002 - Am Med Assoc
19. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Clin Chem* 2003; 49: 184-6
20. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
21. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003;22:649–653.
22. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P ve ark Akut Pulmoner Embolide Tanı ve Tedavi Kılavuzu Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavisi Görev Grubu *European Heart Journal* 2008; 29, 2276-2315.

23. 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: 1947-52.
24. Melanson SE, Laposata M, Camargo CA Jr, et al. Combination of D-dimer and amino-terminal pro-B-type natriuretic Peptide testing for the evaluation of dyspneic patients with and without acute pulmonary embolism. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1326-9.
25. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210: 689-91.
26. Xiao DM, Wu Q, Fan WF, Ye XW, Niu JY, Gu Y. Effect of serum FGF-23, MGP and Fetuin-A on calcium-phosphate metabolism in maintenance hemodialysis patients. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2013;17(4):483-92.
27. Weikert C, Stefan N, Schulze M B, Pischon T, Berger K, Joost H G, Häring H U, Boeing H, Fritsche A. Plasma Fetuin-A Levels and the Risk of Myocardial Infarction and Ischemic Stroke *Circulation* 2008; 118:2555-2562.
28. Fisher E, Stefan N, Saar K, Drogan D, Schulze MB, Fritsche A, Joost HG, Häring HU, Hubner N, Boeing H, Weikert C. Association of AHSN Gene Polymorphisms With Fetuin-A Plasma Levels and Cardiovascular Diseases in the EPIC-Potsdam Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2:607-613.
29. Chen X, Zhang Y, Chen Q, Li Q, Li Y, Ling W. Lower Plasma Fetuin-A Levels Are Associated With a Higher Mortality Risk in Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* . 2017 Kasım; 37 (11): 2213-2219.)
30. Bilgir O, Kebapcilar L, Bilgir F, Bozkaya G, Yildiz Y, Pinar P, Tastan A. Decreased Serum Fetuin-A Levels are Associated with Coronary Artery Diseases *Inter Med* 2010; 49:1281-1285.
31. Estimated Annual Number of Incident and Recurrent, Non-Fatal and Fatal Venous Thromboembolism (VTE) Events in the US. John A. Heit, Alexander T. Cohen and Frederick A. Anderson Jr .*Blood* 2005; 106:910

32. Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism *Phlebology* 2012 27: 2.
33. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I4-I8.
34. 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). *The American Journal of Medicine*, 2004, vol 117;19-25.
35. Launis BK, Graham BD. Understanding and preventing deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism. *AACN Clin Issues* 1998; 1: 91-9.
36. Carvalho ACA. Hemostasis and thrombosis. In: Schiffman FJ, ed. *Hematologic pathophysiology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998:161-244.
37. Wilson WA, Gharavi AE. Hypercoagulable state. *Ann Intern Med* 1997; 127: 112
38. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 9. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1996; ss: 463-469.
39. Yao JS. Presidential address: Venous disorders-reflections of the past three decades. *J Vasc Surg* 1997; 5: 727-35.
40. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW. *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. JP Lippincott Company, Philadelphia, 1994:81-93.
41. White RH, Romano PS, Zhou H, et al: Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998;158:1525–1531.
42. Riedel M: Venous Thromboembolic Disease, Acute Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Clinical Presentation, And Diagnosis. *Heart*. 85: 229-240, 2001.
43. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-2229.
44. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101: Suppl: 163S-171S.

45. 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.
46. Sergysels R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. *Pulmonary Embolism.* New York: Marcel Dekker, 1994. p89–96
47. Yvo M. Smulders Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction *Cardiovascular Research* 48 (2000) 23–3.
48. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288–294.
49. Kearon C. The Epidemiology of Venous Thromboembolism *Circulation.* 2003;107:I-22-I-30.
50. Markel A, Meissner M, Manzo RA, et al. Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombosis extension. *Int Angiol* 2003; 22: 376-82.
51. Boyden EA. *Segmental Anatomy of the Lungs: Study of the Patterns of the Segmental Bronchi and Related Pulmonary Vessels.* New York, NY: McGraw-Hill; 1955:. 23-32.
52. Mitchell RN, Kumar V. Hemodynamic disorders, thrombosis, and shock. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, eds. *Basic Pathology.* 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997: 60-80.
53. Wharton LR, Pierson JW. *JAMA.* Minor forms of pulmonary embolism after abdominal operations. *JAMA.* 1922: 1904-1910.
54. Riedel M. Venous Thromboembolic Disease, Acute Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Clinical Presentation, And Diagnosis. *Heart* 2001; 85:229-40.
55. Dalen JE. Pulmonary Embolism; Natural History, Pathophysiology, and Diagnosis. *Chest* 2002; 122:1440-56.
56. Turpie AGG, Chin BSP, Lip GYH. Venous thromboembolism: pathophysiology , clinical feat prevention. *BMJ* 2002;19:887-90.

57. Margaglione M, Brancaccio V, De Lucia D, et al. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism. *Chest* 2000;118:1405- 11.
58. Silan F, Zafer C. Faktör V Leiden mutasyonu. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;1:33-6.
59. Akar N, Akar E, Dalgın G, et al. Frequency of factor V mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997;78:1527-8.
60. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden . *Lancet* 1995;346:1133-4.
61. Okumuş G, Kıyan E, Arseven O, et al. Inherited thrombophilic risk factors in venous thromboembolism: Factor V Leiden and prothrombin 20210 A. *Turkish Respiratory Journal* 2004;5:82-5.
62. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-84.
63. Van den Heuvel-Eibrink MM, Lankhorst B, Egeler RM, Corel LJ, Kollen WJ. Sudden death due to pulmonary embolism as presenting symptom of renal tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50(5):1062-4.
64. <http://emedicine.medscape.com/article/300901-overview#a5>. Erişim tarihi: 20.11.2015
65. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med*. 2007; 120(10):871-9.
66. Clinical symptoms and related risk factors in pulmonary embolism patients and cluster analysis based on these symptoms. Qiao-ying Ji, Mao-feng Wang, Cai-min Su, Qiong-fang Yang, Lan-fang Feng, Lan-yan Zhao, Shuang-yan Fang, Fen-hua Zhao & Wei-min Li. *Scientific Reports* 7, Article number: 14887 (2017)
67. Kline JA, Runyon MS. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis. In: Marx JA, Hockenberger RS, Walls RM, eds. *Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice*. 6th ed. 1368-1382. Vol 2.

68. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864–871.
69. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991;68:1723–1724.
70. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the RealWorld Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(6):700–706.
71. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2011 Jun 7. 154(11):709-18.
72. Wells PS, Anderson DR, Rodger M. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-Dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135:98-107.
73. Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism, *Am J Med*. 2002 Sep;113(4):269-75.
74. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2005;116:101–107.
75. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165–171.
76. Okyay K, Cemri M, Cengel A. Acute pulmonary embolism. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2005;5:221-6.

77. Stein, PD, Saltzman, HA, Weg, JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1991;68:1723-4.
78. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads-80 case reports. *Chest* 1997;111:537.
79. Vanni S, Polidori G, Vergara R, Pepe G, Nazerian P, Moroni F, et al. Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure. *Am J Med.* 2009; 122(3):257-64.
80. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Hull RD, Pineo GF (eds). *Disorders of thrombosis.* Philadelphia: Saunders, 1996; p: 239-57.
81. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243-5.
82. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;219:629–636.
83. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;227:455–460.
84. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317–2327.
85. 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.
86. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.

87. Kelly MA, Carson JL. Diagnosing pulmonary embolism: New facts and strategies. *Ann Intern Med* 1991; 114: 300-6.
88. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210: 353-9.
89. De Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, et al. Contribution of a New, Rapid, Individual and Quantitative Automated D-dimer ELISA to Exclude Pulmonary Embolism. *Thromb Haemost* 1996;75(1):11– 13.
90. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2002;162:747-56.
91. Albert RK, Slutsky A, Ranieri M, Takala J, Torres A. *Klinik Yoğun Bakım* 1. Baskı (2010) İstanbul Tıp Kitabevi Konu:3, Bölüm:26
92. 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.
93. 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.
94. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:864-71.
95. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest.* 1995;107:139-43.
96. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med.* 2003; 115: 203-08.
97. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263–1268.

98. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632–1636.
99. Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:e94–e95.
100. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003;22:649–653.
101. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003; 107: 2545-7.
102. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984;60(2):132–35.
103. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;35(8):1948–54.
104. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or lowmolecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010;44(6):994–1002.
105. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC WorkingGroup on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *ThrombHaemost* 2013;110(6):1087–1107.
106. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110(6):744–49.
107. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing

- right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341(8844):507–11.
132. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus
108. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest* 2010;137(1):164–70.
109. Afsar CU, Uzun H, Yurdakul S, Muderrisoglu C, Erguney M, Demir B, et al. Association of serum Fetuin-A levels with heart valve calcification and other biomarkers of inflammation among persons with acute coronary syndrome. *Clin Invest Med*. 2012;35(4):E206
110. Wang H, Zhang M, Bianchi M, Sherry B, Sama A, Tracey KJ. Fetuin (alpha2HS-glycoprotein) opsonizes cationic macrophage-deactivating molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(24):14429-34.
111. Metry G, Stenvinkel P, Qureshi AR, Carrero JJ, Yilmaz MI, Barany P, et al. Low serum Fetuin-A concentration predicts poor outcome only in the presence of inflammation in prevalent haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(11):804-11.
112. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest*. 1979;64(4):1118-29
113. Wang AYM, Woo J, Lam CWK, Wang M, Chan IHS, Gao P, et al. Associations of serum Fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(8):1676-85.
114. Sato H, Kazama JJ, Wada Y, Kuroda T, Narita I, Gejyo F, et al. Decreased levels of circulating alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2007;46(20):1685-91.
115. Jahnen-Dechent W, Schafer C, Heiss A, Grotzinger J. Systemic inhibition of spontaneous calcification by the serum protein alpha 2-HS glycoprotein/fetuin. *Z Kardiol*. 2001;90 Suppl 3:47-56.

116. El-Shehaby AM, Zakaria A, El-Khatib M, Mostafa N. Association of Fetuin-A and cardiac calcification and inflammation levels in hemodialysis patients. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. 2010;70(8):575-82.
117. Manolakis, Anastassios C et al. “ α 2-Heremans-Schmid Glycoprotein (Fetuin-A) Downregulation and Its Utility in Inflammatory Bowel Disease.” *World Journal of Gastroenterology* 23.3 (2017): 437–446. PMC. Web. 1 Dec. 2017.
118. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82:715–19.
119. Brylka L, Jahnen-Dechent W. The role of Fetuin-A in physiological and pathological mineralization. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(4):355–364. doi: 10.1007/s00223-012-9690-6.
120. Schinke T, Amendt C, Trindl A, Pöschke O, Müller-Esterl W, Jahnen-Dechent W. The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis. *J Biol Chem*. 1996;271(34):20789–20796. doi: 10.1074/jbc.271.34.20789.
121. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, et al. Low Fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67(6):2383-92.
122. Lin, Hsin-Hung et al. “Factors Associated with Serum Fetuin-A Concentrations after Long-Term Use of Different Phosphate Binders in Hemodialysis Patients.” *BMC Nephrology* 17 (2016): 33. PMC. Web. 1 Dec. 2017.)
123. 1. Yaylı G. İnfeksiyon hastalıklarında C-reaktif protein, sedimentasyon ve lökositler. *Ankem Derg*. 2005; 19(Suppl. 2): 80-4.
124. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994; 15(2): 74-80.
125. Batirel A, Gençer S, Özer S. Enfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA). *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2003; 14(3): 220-4

126. Wang AY, Woo J et al. Associations of serum Fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(8):1676-85.
127. Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation*. 1997; 95:778-81.
128. Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14:337-42.
129. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 1997; 47: 426-430.
130. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl S):37S-42S
131. Bilgir O, Kebapcilar L, Bilgir F, Bozkaya G, Yildiz Y, Pinar P, et al. Decreased serum Fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. *Intern Med* 2010;49(13): 1281-5
132. Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate: guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986; 104:515- 23.
133. Janapatla, Rajendra Prasad et al. "Low Serum Fetuin-A as a Biomarker to Predict Pneumococcal Necrotizing Pneumonia and Hemolytic Uremic Syndrome in Children." Ed. Carlo Torti. *Medicine* 95.13 (2016): e3221. PMC. Web. 1 Dec. 2017.
134. Ketteler, M., Bongartz, P., Westenfeld, R. et al. Association of low Fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet*. 2003;361: 327–333
135. Low Fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. Stenvinkel, Peter et al. *Kidney International* ,june 2005 Volume 67 , Issue 6 , 2383 – 2392