



T.C

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER EMBOLİDE DİFFÜZYON KAPASİTESİ
(DL_{CO}) VE PULMONER EMBOLİ TEDAVİSİNİN DL_{CO} ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Hüseyin KARŞIKAYA

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2009

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER EMBOLİDE DİFFÜZYON KAPASİTESİ
(DL_{CO}) VE PULMONER EMBOLİ TEDAVİSİNİN DL_{CO} ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Hüseyin KARŞIKAYA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Öznur ABADOĞLU

SİVAS
2009

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. İbrahim AKKURT

ÜYE: Doç. Dr. Öznur ABADOĞLU

ÜYE: Yard. Doç. Dr. Serdar BERK

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../ .../2009

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 10/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım klavuzuna göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
• TEŞEKKÜR.....	iii
• ÖZET.....	iv
• SUMMARY.....	v
• SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi-vii
• TABLOLAR.....	viii
• GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
• GENEL BİLGİLER.....	2
TANIM.....	2
EPİDEMİYOLOJİ.....	2
ETYOLOJİ.....	2
PATO FİZYOLOJİ.....	5
KLİNİK BULGULAR.....	8
TANI YÖNTEMLERİ.....	11
TEDAVİ.....	23
PULMONER HİPERTANSİYON.....	27
DİFFÜZYON TESTİ.....	31
• GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
• BULGULAR.....	40
• TARTIŞMA.....	46
• SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
• KAYNAKLAR.....	51

TEŞEKKÜR

İlk başta tezimin düşünce aşamasından itibaren yardımlarını esirgemeyen, her aşamasında bana yol gösteren, bilgi ve tecrübesi ile katkıda bulunan, değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Öznur ABADOĞLU'na sonsuz teşekkür ederim. Bilgi, çalışkanlık ve dürüstlüğü ile asistanlık hayatım boyunca bizlere daima örnek olan bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. İbrahim AKKURT'a, her zaman bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Sefa L. ÖZŞAHİN'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer Tamer DOĞAN'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Sulhattin ARSLAN'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Serdar Berk'e teşekkür ederim.

Ayrıca hastalarımıza diffüzyon testini yapan teknisyenlerimiz Sayın Gamze İlter'e, Sayın Güler Takcı'ya teşekkür ederim.

ÖZET

Pulmoner emboli (PE); tanı koyma araçlarındaki ilerlemelere karşın halen tanı ve tedavideki gecikmelerden ötürü morbititesi ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Akciğerlerin karbonmoksit diffüzyon kapasitesi (DL_{CO}), diffüz parankimal akciğer hastalıklarının tanı ve izleminde kullanılan kolay ulaşılabilir, ucuz, tekrarlanabilen, komplikasyonu olmayan bir testtir.

Biz bu çalışmada, akut pulmoner emboli teşhisi konan hastalarda DL_{CO} düzeyini ve varfarin tedavisinin DL_{CO} üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza PE tanısı konulan 23 hasta alındı, 1 hasta düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisinden varfarine geçilemediği için çalışmadan dışlandı. Hastaların 10'u erkek 12'si kadındı, yaş ortalaması 58.3 ± 3.6 yıldır. Hastalarımıza PE tanısı bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ve/veya ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi ile kondu. Onbir hastamızda (%50) PE ile birlikte derin ven trombozu (DVT) tanısı mevcuttu. DMAH başlandığı gün birinci diffüzyon testi (Hep1) ölçümü yapıldı ve DL_{CO} ortalaması 81.8 ± 5.9 idi. Varfarin başlangıcında bakılan diffüzyon testi (V1) ortalaması 89.1 ± 10.9 'du. "International normalized ratio (INR)" 2-3 arasında iken bakılan diffüzyon testi (V2) ortalaması 83.6 ± 6.1 'di. Üçüncü ayın sonunda bakılan diffüzyon testi (V3) ortalaması 101.7 ± 5.1 'di. Olgularımıza 6. ayda bakılan diffüzyon testi (V6) ortalaması ise 94.9 ± 4.2 'ydi. Hep1 ile V6 karşılaştırıldığında DL_{CO} seviyesi yükselmişti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.008$). Ancak Hep1 ile V1, V2, V3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Sonuç olarak, bu çalışmada akut pulmoner embolide DL_{CO} 'nun düştüğü gösterilmiş, PE tanısı konulan hastalarda varfarin tedavisi ile azalmış olan DL_{CO} 'nun yükseldiği gösterilmiştir. DL_{CO} ölçümü %80'in altında olan hastalarda ayırıcı tanıda pulmoner emboli de düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: pulmoner emboli, DL_{CO} , varfarin

SUMMARY

Pulmonary embolism; in spite of developments in the diagnostic methods, still has high morbidity and mortality ratios because of the delays in the treatment. Carbonmonoxide diffusion capacity of the lungs (DL_{CO}), as a cheap and repeatable test without complications, is used for diagnosis and follow-up of progression of the paranchimal diseases of the lungs.

In the present study, we analyzed DL_{CO} levels in patients with acute pulmonary embolism and evaluated the effect of warfarine treatment on DL_{CO} .

Twenty-three patients with PE were included the study. One patient excluded from the study because the treatment regime [low molecular weight heparin (LMWH)] could not be replaced with warfarine. Ten patients were male and 12 patients were female; mean age of our patients was 58.3 ± 3.6 years. Our patients diagnosed with PE via computer tomography pulmonary angiography (CTPA) and/or ventilation / perfusion (V/Q) sintigraphy. Eleven patients (50%) had DVT with PE. On the day of LMWH started, first diffusion test (Hep1) was done and the mean DL_{CO} was measured as $81.8\pm 5.9\%$. Mean DL_{CO} was $89.1\pm 10.9\%$ on the day of Warfarine (V1) was started. Mean DL_{CO} was found $83.6\pm 6.1\%$ when “International normalized ratio (INR)” values were between 2-3 (V2). Mean DL_{CO} at the end of 3th month (V3) was $101.7\pm 5.1\%$. Mean DL_{CO} in V6 (at the end of 6th month) was $94.9\pm 4.2\%$. Mean DL_{CO} in V6 was significantly higher than mean DL_{CO} in Hep1 ($p=0,008$). However, there were no statistically significant difference between mean DL_{CO} in Hep1 and mean DL_{CO} s in V1, V2, and V3 months ($p>0.05$).

In conclusion, we showed that DL_{CO} can decrease in acute pulmonary embolism and it can increase in PE patients with warfarine treatment. In case when DL_{CO} values are under 80% pulmonary embolism should be considered as differential diagnosis.

Keywords: pulmonary embolism, DL_{CO} , warfarine

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACCP/AAFP : *American College of Chest Physicians/ American Academy of Family Physicians* (Amerikan Göğüs Hekimleri Akademisi/Amerikan Aile Hekimliği Akademisi)

ATS : *American Thoracic Society* (Amerikan toraks derneği)

AH : Anfraksiyone Heparin

APTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

BTPA : Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

BTS : *British Thoracic Society* (İngiliz Toraks Derneği)

CO : Karbonmonoksit

CO₂ : Karbondioksit

DL_{CO} : Karbonmoksit diffüzyon kapasitesi

Dm : Membran diffüzyon kapasitesi

DMAH : Düşük molekül ağırlıklı heparin

DVT : Derin ven trombozu

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

ELISA : *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

ERS : *European Respiratory Society* (Avrupa Solunum derneği)

Hb : Hemoglobin

Hep1 : DMAH başlandığı gün bakılan birinci diffüzyon testi

INR : *International Normalized Ratio* (Uluslararası Normallenmiş Oran)

IPAH : İdiyopatik pulmoner hipertansiyon

K_{CO} : Transfer katsayısı

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KKY : Konjestif kalp yetmezliği

LDH : Laktat dehidrogenaz

mPAP : Ortalama pulmoner arter basıncı

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

DL_{NO} : Nitrik oksit diffüzyon kapasitesi

NYHA : New York Kalp Derneği

O₂ : Oksijen

PaCO₂ : Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

PaO₂	:Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
P(A-a)O₂	:Alveolo-arteriyel oksijen gradienti
PAP	:Pulmoner arter basıncı
PHT	:Pulmoner hipertansiyon
PIOPED	: <i>Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis</i> (Pulmoner Emboli Tanısının Prospektif Araştırması)
PE	:Pulmoner emboli
PT	:Protrombin zamanı
PVR	:Pulmoner vasküler rezistans
PEA	:Pulmoner endarterektomi
RAP	:Sağ atriyum basıncı
RV	:Rezidüel volüm
SFT	:Solunum fonksiyon testi
SROC	: <i>Summary Receiver Operation Characteristics</i> (Özet İşlem Karakteristiği Eğrisi)
TL_{CO}	:Transfer faktör
TLC	:Total akciğer kapasitesi
USG	:Ultrasonografi
VA	:Alveoler volüm
V_c	:Alveoler kapiller kan volümü
VC	:Vital kapasite
V/Q	:Ventilasyon / Perfüzyon
VTE	:Venöz tromboembolizm
V1	:Varfarin başlangıcında bakılan diffüzyon testi
V2	:INR 2-3 arasında iken (varfarin dozu ayarlanınca) bakılan diffüzyon testi
V3	:Üçüncü ayda bakılan diffüzyon testi
V6	:Altıncı ayda bakılan diffüzyon testi

TABLOLAR

SAYFA

Tablo 1	Kalıtsal trombofili nedenleri ve tromboz sıklığı.....	4
Tablo 2	Kalıtsal trombofili araştırılması gereken durumlar.....	5
Tablo 3	Pulmoner embolide sık görülen semptom ve bulgular.....	9
Tablo 4	PE ayırıcı tanısı.....	9
Tablo 5	Wicki ve Well's pulmoner emboli klinik skorlama sistemleri.....	12
Tablo 6	D-dimer ölçüm teknikleri için SROC analizi.....	13
Tablo 7	PIOPED çalışmasında anjiyografi ile PE tanısı konulmuş hastalarda V/Q sintigrafisi ve klinik olasılık esasına göre pozitif prediktif değerler.....	17
Tablo 8	Pulmoner emboli tanısında modifiye PIOPED kriterleri	18
Tablo 9	PE ekarte eden kriterlere göre tedavi başlanmayan hastalarda 3 aylık VTE riski.....	20
Tablo 10	Pulmoner emboli kuşkusunda tanısız yaklaşım.....	21
Tablo 11	Masif PE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması.....	22
Tablo 12	Varfarin etkisini azaltanlar.....	26
Tablo 13	Varfarin etkisini arttıranlar.....	26
Tablo 14	Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflaması – Venedik 2003.....	28
Tablo 15	Pulmoner emboli teşhisi konan 22 hastanın demografik özellikleri.....	40
Tablo 16	PE'li hastaların hastalıkları ile ilgili özellikleri.....	42
Tablo 17	Hastaların tedavi öncesi ve varfarin tedavisi sonrası DL _{CO} değerleri ortalamaları.....	42
Tablo 18	DL _{CO} %80'in altında ve üstünde olan hastaların dağılımı.....	43
Tablo 19	Heparin başlangıcındaki DL _{CO} değeri %80'in altında ve üstünde olan hastaların BTPA bulgularına göre karşılaştırılması.....	43
Tablo 20	BTPA bulgularına göre ana pulmoner arter trombozu ve segmental trombozlu hastaların ortalama DL _{CO} değerleri.....	44
Tablo 21	Varfarinin DL _{CO} üzerine olan etkisi.....	45

GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner emboli (PE) oldukça sık görülen ve ölümcül olabilen bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletlerinde her 100.000 hastanın 23'ünde PE saptanmış ve her yıl 200.000'den fazla kişinin PE'den öldüğü belirlenmiştir. Bu insidans özellikle spiral tomografi gibi nispeten kolay ulaşılabilir ve güvenilir tanı yöntemlerinin kullanıma girmesiyle giderek artmaktadır (1). Klinik olarak pulmoner emboli tanısı, semptomların ve rutin olarak kullanılan elektrokardiyografi (EKG), göğüs radyografisi, D-dimer ve kan gazı analizlerinin sensitivite ve spesitelerinin düşük olması nedeniyle zorluklar taşımaktadır. Her ne kadar diğer bazı tanı yöntemlerinin birlikte kullanılması PE olasılığının hesaplanmasında yardımcı olmasına rağmen klinik semptom ve bulgular PE tanısında hala çok güvenilir olarak görülmemektedir (2,3).

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve dallarının değişik nitelikteki maddelerle tıkanması olarak tanımlanır. Tıkanmaya en sık neden olan madde, venlerde oluşan ve daha sonra koparak venöz kan akımıyla akciğer dolaşımına ulaşan trombüslerdir. Çok daha ender olarak yağ damlacıkları, neoplastik hücreler, hava, amnion sıvısı veya yabancı maddeler (iv ilaç bağımlılarında talk, çeşitli iv girişim uygulanan olgularda katater parçaları vb.) emboliyi oluşturabilir (4).

Literatürde akut pulmoner embolide DL_{CO} düzeyini araştıran az sayıda çalışma vardır. Fennerty ve arkadaşları PE saptananan 14 hasta ile sağlıklı 14 kontrol bireyde DL_{CO} ölçümünü karşılaştırmışlar, PE'li hastalarda DL_{CO} 'nun daha düşük olduğunu saptamışlardır (5). Wimalaratna ve ark., 20 PE hastasına tanı anında DL_{CO} ölçümü yapmışlar ve bütün hastalarda DL_{CO} ölçümünü %80'in altında saptamışlardır. Hastalara bir hafta heparin infüzyonu ardından varfarin tedavisine geçmişler (6). Varfarin tedavisi 3-6 ay sürdürmüşler. 3. yılın sonunda DL_{CO} ölçümünü tekrarladıklarında 3 hasta haricinde DL_{CO} ölçümü %80'in altında kalmaya devam etmiştir.

DL_{CO} ölçümü aynı zamanda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu (KTEPH) hastalarda da çalışılmıştır. Berstein ve arkadaşları KTEPH'li hastalarda DL_{CO} düzeyini çalışmış ve sonuçların düşük olduğunu saptamıştır (7). Yine başka bir çalışmada idiyopatik pulmoner hipertansiyonlu (IPAH) ve KTEPH'li hastalarda DL_{CO} ölçümü düşük bulunmuştur (8).

Biz bu çalışmada, akut pulmoner emboli teşhisi konan hastalarda DL_{CO} düzeyini ve varfarin tedavisinin DL_{CO} üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Pulmoner emboli, Virchow'un eskimeyen tanımıyla “Yumuşayan trombüs ucundan kopan irili ufaklı parçacıkların kan akımı yolu ile uzak damarlara taşınması” sonucu pulmoner arter ve/veya dallarının emboli ile tıkanmasıdır (9). Araştırmalar PE’de ana sorunun bacak venlerinde oluşan trombüslerin akciğere ulaşması olduğunu göstermiştir. Bu nedenle PE’ye, tek bir hastalık yerine bir süreç olarak bakmak daha doğru olacaktır. Venöz tromboembolizm (VTE), PE ve derin ven trombozu (DVT)’nu içeren ana sürece verilen isimdir.

EPİDEMİYOLOJİ

PE’nin gerçek insidansını ve hastalık morbitide ve mortalitesi ile olan ilişkisini belirlemek birçok nedenden ötürü güçtür. PE’li hastaların %80 kadarı asemptomatik olup semptom ve bulgular ortaya çıktığında da sensitivite ve spesifite azalır. ABD’de her yıl yaklaşık 600.000 yeni olguya tanı konmakta (10) ve insidansının yılda 60-70/100.000 yeni olgu olduğu bildirilmektedir (11). Yeni tanı konulan olguların yaklaşık %10 kadarının ilk 1 saat içinde öldüğü, tedavi ile mortalitenin %2–10 arasında olduğu bildirilmektedir (12). Tedavi edilmeyenlerde mortalite %26 olarak bildirilmekte ve aynı oranda tekrarlayan emboli olduğu gözlenmektedir (13). Acil servise nabızsız elektriksel aktivite ile getirilen arrest olgularının %36’sında nedenin PE olduğu bildirilmektedir (14).

ETYOLOJİ

PE’nin büyük çoğunluğunun nedeni tromboembolidir ve % 80–90 kadarı alt ekstremite DVT’den kaynaklanır (15). Bir DVT baldırdan uyluğa doğru ne kadar proksimalde ise, klinik olarak tanınan embolizasyon sıklığı artmaktadır (14). PE’nin geri kalan kısmının büyük çoğunluğu pelvik venler, erkeklerde periprostatik venler ve üst ekstremite derin ven trombozundan, diğerleri de yağ, hava, septik emboli, katater ucu, talk gibi non-trombotik nedenlerden kaynaklanır. PE’nin nedeni genelde DVT olduğu için, DVT riski taşıyan hastalar aynı zamanda PE için de risk taşımaktadırlar. DVT için risk faktörleri 19. yüzyılın ortalarında Virchow tarafından endotel hasarı, venöz staz ve hiperkoagülobilite olarak tanımlanmıştır. Günümüzde PE olan hastalara bakıldığı zaman çoğunda yatkınlık yaratan genetik bir faktörün olduğu ancak

trombozun oluşması için çevresel bir etkenin genetik yatkınlığın üzerine eklendiği görülmektedir. Bu genetik yatkınlık ve çevresel etkenler aşağıda sıralanan durumlarda görülür;

1.Staz

- İmmobilite
- Geçirilmiş cerrahi
- Yanık
- Stroke
- Spinal kord yaralanması
- Konjestif kalp yetmezliği (KKY)

2.Endotel hasarı

- Travma
- Cerrahi
- Yanık
- Kataterizasyon

3.Hiperkoagülobilite

- Antitrombin III eksikliği
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Aktive Protein C rezistansı
- Faktör V mutasyonu
- Protrombin gen mutasyonu
- Hiperhomosistinemi
- Antifosfolipid antikorları
- Malignite
- Oral kontraseptif kullanımı
- Östrojen tedavisi
- Gebelik ve Postpartum dönemi
- Nefrotik sendrom
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Behçet hastalığı

1.Staz: Venöz göllenme ile koagülasyon faktörlerinin aktive olduğu düşünülmektedir (16). Derin venlerin kapakçıklarının arkasında kalan cepçikler, büyük venöz sinüsler ve venöz sistemin bifurkasyon bölgeleri düşük kan akımına ve staza yatkın bölgelerdir (17).

2.Endotel hasarı: Kan damarlarındaki endotel tabakası kan hücre ve proteinleri ile subendotelial doku arasında bariyer oluşturur. Bu bariyerin bozulması ile kontakt faz koagülasyon proteinlerini aktive eder ve aynı zamanda trombosit agregasyonuna neden olur (17).

3.Hiperkoagülobilite: Venöz tromboemboli için en önemli risk faktörüdür (18). Hiperkoagülobiliteye yatkınlık yaratan durumlar DVT'li hastaların %25'inden fazlasında görülmektedir ve bu durumların insidansı idiyomatik DVT ve tekrarlayan DVT'li hastalarda daha sık görülür (19). Bunların arasında antitrombin III eksikliği özel bir öneme sahiptir, çünkü bu durumda tedavide kullanılan heparin etkisiz kalacaktır.

VTE saptanan olgular edinsel ve kalıtsal risk faktörleri yönünden geniş bir çerçevede değerlendirilmelidir. Aile öyküsü alınmalı ve kullanılan ilaçlar detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır (20).

Tablo 1: Kalıtsal trombofili nedenleri ve tromboz sıklığı (20)

Bozukluk	Toplumdaki sıklığı (%)	Trombozlu hastalarda sıklığı (%)
Antitrombin III eksikliği	0.02	1
Protein C eksikliği	0.2	3
Protein S eksikliği	0.1	1-2
APC direnci/Faktör V		
Leiden mutasyonu	3-6	20
Hiperhomosisteinemi	5-10	10-25
Protrombin 20210A alleli	1-2	6

VTE ile başvuran genç hastalarda ve tekrarlayan VTE öyküsü bulunan kişilerde faktör V leiden mutasyonu ve protrombin 20210A mutasyonu aranmalıdır. Kimlerde kalıtsal trombofili araştırılacağı Tablo 2'de gösterilmiştir (20).

Tablo 2: Kalıtsal trombofili araştırılması gereken durumlar (20).

<p>Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan VTE atakları olanlarda</p> <p>Ailesinde VTE atakları saptananlarda</p> <p>Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremitte, serebral, batın içi venlerinde) tromboz gelişenlerde</p> <p>Tekrarlayıcı, gezici veya masif tromboz öyküsü bulunanlarda</p> <p>Neonatal tromboz öyküsü olanlarda</p>
--

PATOFİZYOLOJİ

Hemodinamik Özellikler

PE'nin patofizyolojik etkileri hem pulmoner arter sisteminde mekanik tıkanıklığa hem de vazoaaktif mediyatörlerin salınmasına bağlıdır. Mediyatör salınımında temel nokta akciğerde trombosit degranülasyonudur. Trombosit degranülasyonu sonucu açığa çıkan mediyatörler; prostoglandinler, katekolaminler, serotonin ve histamindir. Bunlar bronkokonstrüksiyonla birlikte pulmoner arterde vazokonstrüksiyona neden olurlar. Vazokonstrüksiyon öncelikli etki olup ventilasyon / perfüzyon bozukluğu ile sonuçlanır (12).

Pulmoner emboli aşağıdaki patofizyolojik etkilere sahip olabilir (21).

1. Vasküler obstrüksiyondan dolayı pulmoner vasküler direncin yükselmesi.
2. Vasküler obstrüksiyon sonucu oluşan alveoler ölü boşluğun artması nedeniyle gaz değişiminin bozulması ve hipokseminin oluşması.
3. Refleks stimülasyona cevap olarak alveoler hiperventilasyonun oluşması.
4. Bronkokonstrüksiyondan dolayı gelişen havayolu direncinde artış.
5. Gaz değişim yüzeyinin kaybına bağlı olarak karbonmonoksit transferinin bozulması.
6. Akciğer ödemi, akciğer kanaması ve surfaktan kaybı nedeniyle pulmoner komplansta azalma olması.

Büyük trombüsler ana pulmoner arterde yer alırken, küçük trombüsler daha çok pulmoner arterin periferik dallarında yer alır. Pulmoner trunkus veya her iki pulmoner arterde obstrüksiyona neden olan masif emboli genellikle ölüme neden olmaktadır.

Bazen ana pulmoner arterlerden birinin blokajı fatal seyredebilirken bazen de pıhtıların V veya Y şeklinde oluşması rezidüel kan akımına izin vermektedir.

Akut PE'de pulmoner damar direnci artar. Önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayan bireylerde PE nedeniyle ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) 40 mmHg'ye yükselebilir. Önceden pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda PE gelişmesi ile pulmoner arter basıncı (PAP) daha da artabilir. Nadiren kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu (KTEPH) olan bazı hastalarda PAP sistemik arter basıncını geçebilir (22).

Kalp ve akciğer rezervi normal olan sağlıklı bireylerde tromboemboli sonucu pulmoner arter yatağının %20'si tıkanıldığında pulmoner arterde genişleme ve yeni akım alanlarının gelişmesi ile PAP normal sınırlarda kalır. Pulmoner arter yatağının %30-40'ı tıkanıldığında koruyucu mekanizmalar yeterli olmaz ve sağ ventrikülde orta derecede basınç artışı olur. Pulmoner arter yatağının %50'den fazlasının tıkanması halinde sağ ventrikülde dilatasyon, kardiyak atım hacminde düşme ve sistemik hipotansiyon meydana gelir (23).

Pulmoner emboli, sağ akciğerde ve alt loblarda daha sık meydana gelir. Bu durum akım dağılımı ile ilgilidir (24). Tromboembolik atak geçirilirken çeşitli etkenler klinik gidiş ve prognozu belirler. Bunlardan biri endojen trombolizdir. Akciğerlerin tromboemboliyi ortadan kaldırma potansiyelleri oldukça fazladır.

Sağ Ventrikül Disfonksiyonu

Pulmoner emboliye verilen hemodinamik cevap; embolinin büyüklüğüne, eşlik eden kardiyovasküler hastalığın varlığına ve nörohumoral aktivasyona bağlıdır. Pulmoner arter obstrüksiyonu ve dolaşan nörohümorale maddeler pulmoner vasküler yatağı azaltır ve sağ ventrikül ön yükünde bir artışa neden olurlar. Sağ ventrikülün ve pulmoner arter basınçlarının yükselmesi ile sağ ventrikül dilatasyonu ve hipokinezisi gelişir ve sağ ventrikül yetersiz hale gelir. İlerleyici sağ ventrikül yetmezliğine bağlı kardiyak debi azalır. Bu sonuç çoğu akut PE olgusunda ölümün asıl nedenidir (21).

Sağ ventrikül basıncındaki ani yükselişler, sol ventrikül fonksiyonunu da olumsuz şekilde etkiler. Sağ ventrikülde orta derecede basınç artışı, interventriküler septumun sol ventriküle doğru yer değiştirmesine neden olur. İnterventriküler septum sistol esnasında düzleşir sonra sol ventriküle doğru bombeleşir. Bu paradoksal septal hareket sol ventrikül kavitesinin normal dolaşımını bozar. Sonuçta diyastolik sol ventrikül bozukluğu oluşur. Sağ ventrikülün aşırı yüklenmesine bağlı olarak koroner

arter perfüzyon basıncındaki azalma, ilerleyici sağ ventrikül iskemisine ve yetmezliğine neden olabilir. Buna bağlı olarak sağ ventrikül infarktı gelişir, dolaşım arresti olur ve ardından ölüm gerçekleşir (21,22).

PE'nin Akciğere Etkileri

Pulmoner arteri tıkanan bölgede ventilasyon normal iken perfüzyonun bozuk olması nedeniyle alveoler ölü boşluk mesafesi artar ve tıkanıklığın distalinde surfaktan yapımının bozulmasına bağlı atelektaziler oluşur (25).

1.Hipoksemi: Akut PE zemininde arteriyel hipoksemi gelişimini açıklayan bir çok mekanizma vardır. Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uygunsuzluğu pulmoner oksijen transfer bozukluğunun en sık nedenidir (26). Normal akciğerlerin aksine ventilasyon kan akımına iyi uyum sağladığında PE kan akımının yeniden dağılımını sağlar. Öyle ki bazı gaz değişim ünitelerinde V/Q oranı daha düşük olurken bazılarında çok yüksek olur. Ventilasyonun kapiller kan akımına oranının düşük olduğu gaz değişim ünitelerine venöz kan aktığında arteriyel hipoksemi ortaya çıkar. Surfaktan kaybı ve alveoler hemoraji sonucu oluşan atelektazide V/Q oranında azalmaya ve hipoksemiye yol açar. Venöz kanın akciğerde havalanan gaz değişim ünitelerine uğramadan sistemik arteriyel dolaşıma geçmesiyle alveoler düzeyde şant meydana gelir. Ayrıca PE'de basınç artışı genellikle patent foramen ovale yoluyla intrakardiyak şant oluşumuna neden olur. Pozitif havayolu basıncı, pulmoner damarlara baskı uyguluyarak pulmoner damar direncini arttırır. Pulmoner emboli sağ ventrikül yetmezliğine yol açtığında venöz kandaki düşük oksijen basıncı arteriyel hipoksemiye neden olur (22). Masif PE'de olduğu gibi kardiyak debi metabolik ihtiyaçları karşılamada yetersiz kalırsa V/Q dengesizliği daha da artar (27).

2.Hiperpne ve alveoler hiperventilasyon: Akut PE ventilasyonu uyararak klinikte artmış solunum sayısı olarak kendini gösteren ventilasyon artışına neden olur. Bununda nedeni pulmoner vasküler yatakta oluşan obstrüksiyon nedeniyle artmış fizyolojik ölü boşluğu telafi etmek ve böylece parsiyel arteriyel karbondioksit basıncının (PaCO₂) artmasını engellemektedir. Bununla beraber PaCO₂ oranı tipik olarak 35 mmHg altına düşer. Bu bulguda hiperpnenin amacının sadece PaCO₂ düzeyini normal sınırdan tutmak olmadığını gösterir. Aynı şekilde alveoler hiperventilasyon da hipoksemiye bağlı görülmemektedir. Çünkü bu durum arteriyel oksijenizasyon iyi olduğundan da meydana gelmektedir ve destek oksijen tedavisiyle

gerilememektedir. Sonuçta alveoler hiperventilasyonun oluşum mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, tıkanan damarların bulunduğu akciğer parankiminden kaynaklanan refleksler aracılığıyla meydana geldiği düşünülmektedir (27)

3.Pulmoner infarktüs: Akciğer parankiminin üç farklı oksijen kaynağı olması nedeniyle pulmoner infarktüs PE’de sık görülmez. Pulmoner infarktüs gelişmesi için pulmoner arter, bronşiyal arter ve hava yollarından ikisi infarktüs gelişmeden önce bozulmalıdır. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalık olmadan infarktüs gelişmesi çok nadirdir. Kardiyopulmoner hastalık varlığında ise bu oran %20’dir (28). İnfarktüs akciğer dokusunun nekrozuna yol açar. Ancak yetersiz kan akımı her zaman nekroza neden olmaz. Damar endotelyal hücrelerin hipoksiye oldukça duyarlı olması nedeniyle akciğer dokusunun hafif geçici iskemilerinde kapillerler, arteriyoller ve venüllerde dilatasyon oluşur. Bu durum artmış vasküler permeabiliteye neden olur.

Tromboembolizm ve infarktüsden kaynaklanan pulmoner hemorajiler multipl olabilir. Özellikle alt loblarda ve genellikle periferik akciğer dokusunda yer alır. Koni şeklinde tabanı plevraya, tepesi hiler bölgeye bakan görüntü oluşur (24). Pulmoner hemoraji genellikle PE’nin 4-7. günlerinde rezorbe olur, ancak infarktüs oluşmuşsa rezolüsyon 3-5 haftaya kadar uzamaktadır. Tam rezolüsyon olmadan rezidüel bulgular kalabilir. Bunlar lineer skar, plörodiyafragmatik yapışıklıklar ve lokalize plevral kalınlaşmadır (29).

Pulmoner embolide trombus genellikle ilk hafta içinde ilk 48 saatten itibaren başlayan fibrinolizis ile rezolüsyona uğrar ve rekanalizasyon başlar. Tam rekanalizasyon daha uzun sürede 4-8 haftada tamamlanır. Büyük trombuslar mekanik olarak parçalanır. Ancak tekrarlayan ve çok fazla miktarda olan PE’de fibrinolitik sistem işlemez hale gelir. Bir bölgede infarktüs oluşmuşsa o bölgede sekel kalabilir, ancak atelettazi ve hemorajiler sekelsiz düzelir (30).

KLİNİK BULGULAR

Semptom ve bulgular

Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne (masif/submasif), sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmasına ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyonel rezervine bağlı olarak değişebilir. Önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Plevral ağrı sıklıkla embolinin

plevraya yakın küçük, distal pulmoner arter sisteminde lokalize olduğunu gösterir. Dispne, senkop ve siyanoz hayatı tehdit eden majör PE lehine bulgulardır. Tablo 3’de PE’de sık görülen semptom ve bulgular verilmektedir (31).

Tablo 3: Pulmoner embolide sık görülen semptom ve bulgular (31)

Semptom / Bulgu	Masif PE (%)	Submasif PE (%)	Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PE (%)
Dispne	85	85	73
Plöretik göğüs ağrısı	64	85	66
Öksürük	53	85	66
Hemoptizi	23	52	37
Takipne	95	87	70
Taşikardi	48	38	30
P ₂ ’ de şiddetlenme	58	45	23
Raller	57	60	51
Flebit	36	26	11

PE ayırıcı tanısında düşülmesi gereken hastalıklar tablo 4’de gösterilmiştir. (32).

Tablo 4: PE ayırıcı tanısı (32)

Pnömoni, Akut bronşit	Miyokard infarktüsü
Astım	Akut akciğer ödemi
KOAH alevlenmesi	Perikardit
Plörezi	Perikardiyal tamponat
Pnömotoraks	Aort diseksiyonu
Kosta kırığı	Kostokondrit
IPAH	Kas ağrısı
Akciğer kanseri-lobar kollaps	

Klinik sendromlar

1. **Pulmoner infarktüs/hemoraji:** Bu tabloda en belirgin belirtiler plöretik ağrı, dispne ve hemoptizidir. Fizik muayenede takipnenin yanı sıra raller, ronküs, frotman, plevral sıvı buguları da saptanabilir. Bazı olgularda ateş olabilir. Submasif, periferik emboli ile oluşan bu tabloda sağ kalp yetmezliği bulguları görülmez. Bu tablo PE'nin en sık oluşturduğu sendromdur. Plöretik ağrı, hemoptizi ve akciğer infiltrasyonunun, tıkalı segmente bronşiyal arteriyel kanın aniden doluşu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Eşlik eden kalp veya akciğer hastalığı olmayan hastalarda radyolojik infiltrat günler haftalar içinde silinir. Bu olgularda plöretik ağrı ve infiltratın gerçek infarktüs olmaksızın pulmoner hemorajiye bağlı olduğu kabul edilmektedir. Altta yatan kalp hastalığı, özellikle sol kalp yetmezliği olan olgularda gerçek pulmoner infarktüs oluşabilmektedir.
2. **Akut kor pulmonale:** Pulmoner vasküler yatağın %60-75'inin tıklandığı masif embolilerde, sağ ventrikül sistolik basıncının 60-70 mmHg'ye ulaşması ile ortaya çıkar. Bu koşullarda daha önce normal olan sağ ventrikülde yetmezlik başlar. Dispne, siyanoz, hipotansiyon, senkop hatta kardiyak arrest oluşabilir. Fizik muayenede siyanoz, boyun venöz dolgunluğu ve sağ kalp yetmezliğinin diğer bulguları saptanır. PE olgularının %8-20'si bu gruba girer.
3. **İzole dispne:** Submasif embolilerde infarktüs oluşmaz ise, emboli belirti ve bulguları minimaldir. En önemli belirti dispnedir. Fizik muayenede takipne, taşikardi ve bazen hafif ateş saptanır. Akciğer grafisinin de normal olduğu bu olgularda tanı gecikebilir. Her türlü dispnenin ayırıcı tanısında PE'nin düşünülmesi gereklidir.
4. **Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon:** Tekrarlayan emboliler veya büyük bir embolinin yetersiz rezolüsyonu sonucunda oluşur. Bu grup olgularda ilk PE atağından sonra kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişene kadar asemptomatik bir balayı dönemi vardır. Daha sonra progresif dispne ve hipoksemi ortaya çıkar (32).

Bazı özel gruplarda PE

Çocuklar: Çocuklarda PE nadiren düşünülmekte ve bir çok olgu tanısız kalmaktadır. Çocuklarda PE insidansı %3.7 civarındadır. Erişkin PE olgularında çok önemli olan DVT pediatrik grupta nadirdir. Çocuklarda en önemli risk

faktörü santral venöz katater varlığıdır. İmmobilite, kalp hastalığı, ventriküloatriyal şantlar, travma ve tümör diğer risk faktörleridir. Klinik tablo erişkinlerden pek farklı değildir. Akut solunum sıkıntısı ile başvuran çocuklarda mutlaka PE düşünülmelidir.

Yaşlılar: PE kliniği yaşa göre pek değişmemektedir. Plöretik ağrı 60 yaş altında daha siktir. Hemoptizi 40 yaş altında daha sık, 70 yaş üzerinde ise seyrekir.

KOAH olan olgular: Bu grupta PE tanısı zordur. PE saptanan ve saptanmayan KOAH'lı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) olgular arasında belirtiler, bulgular ve risk faktörleri açısından anlamlı fark bulunmamış; raller PE'li grupta, ronküslerin PE bulunmayan grupta daha fazla olduğu görülmüştür (32).

TANI YÖNTEMLERİ

Klinik özellikler

Bir hastada, klinik tabloya göre PE olasılığını değerlendirmek, tanı testi sonuçlarının yorumlanması ve uygun tanı stratejisinin belirlenmesinde çok önemli bir konudur. Olguların %90'ında PE şüphesi, tek başına veya bir arada görülen dispne, göğüs ağrısı ve senkop gibi klinik belirtiler sonucunda doğar. PE şüpheli hastalarda klinik semptomların, arter kan gazı, akciğer grafisi ve EKG bulgularının duyarlılık ve özgüllükleri, tek başlarına değerlendirildiklerinde oldukça düşüktür. PE şüphesi olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflamaları, ampirik tedavi ve tanı yaklaşımında yarar sağlar. Tablo 5'de değişik klinik olasılık skorlama sistemleri verilmiştir (33,34).

Tablo 5: Wicki ve Well's Pulmoner Emboli klinik skorlama sistemleri (33,34)

Wicki klinik skorlama sistemi		Well's klinik skorlama sistemi	
Parametreler	Puan	Parametreler	Puan
Geçirilmiş PE/DVT öyküsü	+2	Geçirilmiş PE/DVT öyküsü	+1,5
Nabız > 100/dakika	+1	Nabız > 100/dakika	+1,5
Yakında operasyon öyküsü	+3	Operasyon/ immobilité	+1,5
Yaş 60–79 arası	+1	DVT klinik bulguları	+3
Yaş ≥ 80	+2	Alternatif tanı olasılığı PE	+3
PaCO ₂ < 35 mmHg	+2	olasılığında düşük	
PaCO ₂ 35–39 mmHg	+1	Hemoptizi	+1
PaO ₂ < 49 mmHg	+4	Malignite	+1
PaO ₂ 49–59 mmHg	+3		
PaO ₂ 60–71 mmHg	+2		
PaO ₂ 72–82 mmHg	+1		
Akciğer grafisinde bant atelektaziler	+1		
Akciğer grafisinde diafragma elevasyonu	+1		
KLİNİK OLASILIK		KLİNİK OLASILIK	
Düşük olasılık	0–4	Düşük olasılık	0–1
Orta olasılık	4–8	Orta olasılık	2–6
Yüksek olasılık	≥9	Yüksek olasılık	>7

Laboratuvar

Rutin laboratuvar testleri PE varlığını kanıtlamak veya dışlamak için faydalı değildir. Ancak alternatif ve eşlik eden tanıları doğrulamak veya dışlamak için yararlıdır. PE’de hafif lökositoz ve sedimentasyon artışı görülebilir. Serum Laktat dehidrogenaz (LDH), transaminaz yüksekliği saptanırken, bilirubin değerlerinde hafif bir yükseklik saptanabilir.

D-dimer, periferik kanda ölçülebilen, fibrinin çözülmesi ile açığa çıkan spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Venöz tromboembolik hastalıkların özellikle de PE varlığının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Normalde trombüs formasyonundan sonra bir saat içinde ortaya çıkar. Yarılanma ömrü 4–6 saat olmasına rağmen PE’de devam eden fibrinolizis D-dimer konsantrasyonunu en az bir hafta yüksek tutar (35).

Serum D-dimer düzeyi Enzyme–Linked Immunosorbent Assay (ELISA) veya lateks aglütinasyon yöntemi ile ölçülür. İkinci jenerasyon tetkikler de mevcuttur. Bunlar eritrosit aglütinasyon ölçümü (SimpliRED), turbidimetrik ölçüm (Liatest, MDA), hızlı ELISA testi (VIDAS) ve immunofiltrasyon yöntemidir. Kline ve arkadaşları tüm bu tetkikleri karşılaştırmışlar ve SROC (*summary receiver operation characteristics* = özet işlem karakteristiği eğrisi) analizi sonucunda eritrosit

aglütinasyon yönteminin diğer testlerden daha yüksek spesifiteye sahip olduğunu belirtmiştir (36).

Tablo 6: D-dimer ölçüm teknikleri için SROC analizi (36)

Yöntem	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
ELİSA	89,5	20
Lateks aglütinasyon	87,2	2
Eritrosit aglütinasyon	99,8	56,2
Turbidimetrik	87,7	37,5

D-dimer düzeyi gebelikte, cerrahi, travma, renal patolojilerde, periferel vasküler hastalıklarda, kanserlerde, inflamatuvar hastalıklarda ve yaşla birlikte artar. Bu nedenle pozitifliği tromboemboli için tanı koydurucu değildir (11).

İngiliz Toraks Derneği'nin (British Thoracic Society = BTS) 2003'de yayınladığı kılavuza göre;

- Kan D-dimer düzeyi klinik olasılığın sorgulanmasını takiben dikkate alınmalıdır.
- D-dimer klinik olarak yüksek olasılıklı düşünülen hastalarda çalışılmamalıdır.
- Negatif D-dimer testi klinik olarak orta olasılıklı (SimpliRED, MDA, VIDAS) ve düşük olasılıklı hastalarda PE'nin dışlanmasında kullanılabilir. Bu hastalarda VTE için görüntüleme yöntemine gerek yoktur.
- Başka bir hastanede D-dimer testi çalışılmış ise testin spesifitesi ve sensitivitesi sorgulanmalıdır (11).

Arter kan gazı (AKG)

Her ne kadar açıklayacak bir neden bulunamadığında hipoksemi PE için önemli bir bulgu olsa da, normal AKG ve Alveolo-arteriyel oksijen gradienti ($P[A-a]O_2$) değerleri PE'yi dışlamakta yetersiz olarak değerlendirilmektedir (37).

Elektrokardiyografi (EKG)

EKG, miyokart infarktüsü ve akut perikarditi dışlamak için yararlıdır. PE'nin EKG bulguları genellikle nonspesifik olup ST-T değişikliği, sağ eksen sapması şeklindedir. Görülen değişiklikler olasılıkla sağ ventrikül dilatasyonuna bağlıdır. PE'nin en sık rastlanan EKG bulgusu sinüs taşikardisidir. Bununla birlikte atrial fibrilasyon, sağ dal bloğu, p pulmonale de görülebilir (21,22). Büyük PE'si olan hastalarda, pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikülde basınç artışına bağlı sağ dal bloğu ve V1-V4'te T negatifliği oluşabilir. Pulmoner emboli için tipik kabul edilen S₁Q₃T₃ paterni submasif PE'de %26, masif PE' de %32 oranında görülür (31).

Akciğer grafisi

Olguların yaklaşık yarısından fazlasında akciğer grafisi anormaldir. Normal veya normale yakın akciğer grafisi olmasına rağmen solunum sıkıntısı olan hastalarda PE olasılığı yüksektir. PE'si olanlarda gözlenen bulgular ise plevral effüzyon, atelektazi, hemidiafragma yüksekliği, oligemi alanları (Westermark bulgusu), ve kama şeklinde infiltrasyon (Hampton hörgücü), azalmış pulmoner damarlanma, kalp boyutlarına büyüme ve pulmoner ödem şeklindedir. Akciğer grafisi ayrıca pnömoni ya da pnömotoraks gibi PE'yi taklit eden hastalıkları ayırt etmeye yarar.

Ekokardiyografi (EKO)

Klinikte sistemik hipotansiyon ve diğer şok bulguları ile kendini gösteren masif PE'li hastaların tanısında EKO (özellikle transözefageal olarak yapılan) çok yararlı bilgiler sağlamaktadır. Çabuk, kolay hasta yatağında da yapılabilen bu noninvaziv tanı yöntemi, belli bir morbitide ve mortalitesi olan pulmoner anjiyografiye alternatif oluşturmaktadır. EKO ile sağ ventrikül dilatasyonu ve hipokinezisi, septum deviasyonu, pulmoner arter genişlemesi ve triküspit regürjitasyonu gibi PE ile uyumlu bulgular saptanabilir. Miyokart infarktüsü, aort diseksiyonu ve perikardiyal tamponat gibi PE'yi taklit eden durumlardan ayırımında bu yöntem yararlıdır. Ancak temelde KKY ve KOAH gibi patolojiler varsa EKO'nun yorumu güç olup, PE'nin sağ ventrikül infarktüsünden ve kardiyomyopatiden ayırımı zorlaşır (38).

DVT Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Konvansiyonel venografi

Bir zamanlar DVT için kullanılan standart yöntem olan alt ekstremitenin direkt kontrastlı venografisi intravenöz kontrast maddenin doğrudan alt ekstremitenine enjekte edilmesi ile yapılır. Baldır, bacak ve pelvik venlerin tümüyle görüntülenmesi yöntemin avantajıdır. Ancak uzun süren, kısmen invaziv, uygulayanın deneyim ve becerisine bağlı bir yöntemdir. Sistemik kontrast madde reaksiyonları, kontrast madde ekstravazasyonuna bağlı lokal komplikasyonlar, alt ekstremiten ve pelvisin radyasyona maruz kalması, kontrastlı venografinin dezavantajlarıdır (39).

Doppler Ultrasonografi (USG)

Yüksek duyarlılık (%95) ve özgüllüğe (%96) sahip olan alt ekstremiten venöz Doppler USG'si DVT semptomu olan hastalarda mükemmel sonuç verir. Popliteal ve daha santral venlerdeki semptomatik DVT'nin tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak USG izole baldır DVT'sinin tanısında düşük duyarlılığa (%75) sahiptir ve iliyak venlerin ve inferior vena kavanın görüntülenmesinde güvenilir değildir. DVT'nin en önemli sonografik işareti venöz segmentin komprese olmamasıdır. Bu yüzden yöntem tam tıkanmaya sebep olmayan DVT'de duyarlılığını yitirmektedir. Venöz USG'nin pozitif sonuçları PE semptomları olmasa bile tedaviyi güvenle yönetebilir (39).

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografi (BTPA)

V/Q sintigrafisinden daha özgündür. Multidedektörlü ince kesit tarama olanağı veren BT'lerin kullanıma girmesiyle periferik trombüsler daha iyi görüntülenmekte ve tanısal doğruluk oranı artmaktadır. PE tanısı damar içi dolma defekti, damar duvarında dar açılar, tıkalı bir damarda genişleme ve arter içinde kontrast maddenin aniden sonlanması ile konur. Ayrıca parankim incelemesinde PE'ye ait ikincil bulguları da gösterebilir. BTPA'nın bir diğer avantajı da PE tanısı dışlanan olgularda alternatif tanı olanağını sunmasıdır. BTPA, masif olmayan PE'de önerilen ilk görüntüleme yöntemi olmuştur ve iyi kalitede çekilmiş PE için tanısal olmayan BTPA'dan sonra tanısal işlem veya tedaviye gerek olmadığı belirtilmektedir (11). Swensen ve arkadaşları PE ön tanısıyla BTPA'sı çekilen ve PE tanısı almayan 1010 hastayı 3 ay süresince izlemiş ve DVT insidansını %0.5, fatal PE insidansını %0.3 olarak bulmuşlardır (40).

Ventilasyon / Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi

PE şüphesi taşıyan hastalarda sağlam ve yeri iyi belirlenmiş bir tanı testidir. Testin son derece güvenli olduğu kanıtlanmıştır ve sadece birkaç allerjik reaksiyon bildirilmiştir. Testin temel prensibi, akciğer kılcal damarlarının küçük bir bölümünü bloke ederek, akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesini sağlayan teknesyum (Tc)-99m işaretli albumin makroagregatlarının intravenöz enjeksiyonuna dayanır. Pulmoner arter dallarında tıkanma olan yerlerdeki periferik kılcaldamar yatağına bu parçacıklar ulaşamayacağı için, sonuçta elde edilen görüntülerde bu alanlar “soğuk” olarak görülecektir. Perfüzyon sintigrafisi, ksenon (Xe)-133 gazı, Tc-99m işaretli aerosoller ya da Tc-99m işaretli karbon mikroparçacıkları (Technegas) gibi birçok izleyicinin (tracer) kullanılabilceği ventilasyon çalışmaları ile birlikte uygulanır.

Pulmoner emboli tanısında V/Q sintigrafisinin kullanılmasının ana nedeni, birçok pulmoner hastalıkta perfüzyon defektine eşlik eden ventilasyon defektinin (*match defect*) en az perfüzyon defekti kadar olmasına karşın, PE'de perfüzyon defektine karşılık gelen ventilasyon defekti olmamasıdır (*mismatch defect*). Bu durum ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu olarak adlandırılır. V/Q sintigrafilerinin değerlendirilmesi; perfüzyon defektinin varlığına, boyutuna, ventilasyon ve perfüzyon defektlerinin karşılaştırılmasına göre yapılmaktadır. PE'de geniş ve uyumsuz defektler (anormal perfüzyon, normal ventilasyon), küçük ve uyumlu defektlere göre daha sıktır. V/Q sintigrafilerinin birbiri ile kıyaslanmaları ile değişik olasılıklar ortaya çıkar ve bu olasılıklar PE olasılığını belirler (41).

V/Q sintigrafisinin PE tanısında sensitivite ve spesifitesini belirlemek için 1985–1986 yıllarında çok merkezli PIOPED (*Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis* = Pulmoner Emboli Tanısının Prospektif Araştırması) çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada V/Q sintigrafisinin sensitivite ve spesivite değerleri ve klinik esasına göre V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif değerleri tablo 7'de sunulmuştur (41).

PIOPED çalışmasında V/Q sonuçları, emboli olasılığı sınıflandırılır. PIOPED kriterleri daha sonra değiştirilmiş modifiye PIOPED kriterleri belirlenmiştir. Sintigrafik görüntüleme modifiye PIOPED kriterlerine göre normal, düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak değerlendirilir (Tablo 8) (30).

Tablo 7: PIOPED çalışmasında anjiyografi ile PE tanısı konulmuş hastalarda V/Q sintigrafisi ve klinik olasılık esasına göre pozitif prediktif değerler (41).

V/Q sintigrafisi yorumu	Yüksek klinik olasılık	Orta klinik olasılık	Düşük klinik olasılık
Yüksek olasılık	%96	%88	%56
Orta olasılık	%66	%28	%16
Düşük olasılık	%40	%16	%4
Normal	%0	%6	%2

Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisini sonuçlarının yüksek klinik şüphe varlığında PE tanısı koymak için yeterli olduğu ve bu durumda ileri incelemelere gerek kalmadığı, düşük klinik şüphe ve normal bir sintigrafi sonucu ile de tanısının ekarte edilebileceği kabul edilmektedir. Ancak hastaların %27-34'ü bu iki kategoriye uygun gelmektedir. Özellikle düşük ve orta olasılıklı sonuçlarda PE tanısının doğrulanması veya ekarte edilmesi için ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır (42).

Perfüzyon sintigrafisi normal olan hastalarda ventilasyon sintigrafisi yapılmasına gerek yoktur. Perfüzyon sintigrafisinde segmenter anatomiye uygun defektler saptanır ve akciğer grafisi normalse ventilasyon sintigrafisi yapılmaksızın yüksek olasılıklı sintigrafi olarak değerlendirilebilir (43).

Tablo 8: Pulmoner emboli tanısında modifiye PIOPED kriterleri (30)

A. YÜKSEK OLASILIK (PE ≥ %80)
1. İki veya daha fazla geniş <i>mismatch</i> perfüzyon defekti ya da orta derecede veya geniş ve orta derecede defektlerin aritmetik toplamının eşdeğeri (geniş segmenter defekt; bir segmentte %75'in üzerinde defekt, orta derecede defekt; bir segmentin %25–75 arası defekt, küçük defekt ise segmentte %25'in altında defekt olarak belirlenmektedir)
2. İki geniş segmenter <i>mismatch</i> perfüzyon defekti yüksek olasılık için sınır değer olarak kabul edilmektedir. Bundan daha fazla miktardaki defektlerin yüksek olasılıklı olarak değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir.
B. ORTA OLASILIK (%20–79)
1. Bir orta dereceden iki geniş <i>mismatch</i> perfüzyon defektine ya da onların aritmetik toplamına eş olan orta veya geniş defekt
2. Akciğer grafisi normalken tek bir <i>match</i> ventilasyon/perfüzyon defekti. Çok yaygın <i>match</i> defektler düşük olasılık olarak değerlendirilmelidir.
3. Tek <i>match</i> ventilasyon/perfüzyon defektleri düşük olasılık değerlendirmesi için sınırdadır. Bunlar orta olasılık olarak değerlendirilmelidir.
4. Düşük ya da yüksek olasılık olarak değerlendirmede zorluk çekilen durumlar
C. DÜŞÜK OLASILIK (≤ %19)
1. Nonsegmenter perfüzyon defektleri
2. Akciğer grafisindeki anomaliden daha büyük her perfüzyon defekti
3. Akciğer grafisi normal ve akciğerlerde bazı alanlar normal perfüzyon gösterirken <i>match</i> ventilasyon/perfüzyon defektleri varlığı
4. Akciğer grafisi normalken her sayıdaki küçük perfüzyon defektleri
D. NORMAL
1. Perfüzyon defekti yoksa veya akciğer grafisinde görünen akciğer alanları perfüzyon sintigrafisinde de tam olarak seçilebiliyorsa

Manyetik rezonans görünütüleme (MRG)

Pulmoner anjiyografi ile ispatlanmış PE olgularında MRG'nin sensitivitesi %95-100 iken spesifitesi %75-100 olduğu belirtilmektedir. Günümüzde PE'yi saptamada spiral BT MRG'ye göre biraz daha yararlı olabilir. MRG'nin DVT'nin

tanısında mükemmel duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması gibi bazı çekici avantajları bulunmaktadır. BT incelemesinde olduğu gibi MRG ile PE'den başka durumların saptanması da V/Q sintigrafisine göre başlıca avantajdır. Bacakların, pelvis ve akciğerlerin tek bir seansta görüntülenmesi ile hastanın VTE yelpazesinde yer alan tümör patolojileri açısından taranması gibi ek avantajları vardır (44).

PE tanısında MR görüntülemenin en önemli dezavantajları maliyetin yüksek olması, subsegmenter embolilerde sensitivite ve spesifitesinin düşük olması, uygun MRG cihazlarının birçok merkezde bulunmamasıdır.

Pulmoner anjiyografi

Halen PE tanısında altın standarttır. PIOPED çalışmasında lobar PE'de %98, segmental PE'de %90, subsegmental PE'de %66 gözlemciler arası görüş birliği vardır. Ayrıca %0.5 dolayında olan mortalitesi, her yerde yapılamaması ve yüksek maliyeti dezavantajlarıdır. Girişimsel olmayan testlerde tanı konulamadığında ve antikoagülan kullanılmamasının zararlı olabileceği durumlarda yapılır. PE tanısı için kullanılan bu tanısal testlerin değişik kombinasyonları ile çeşitli algoritmeler ortaya konulmuş ve algoritmelere uygun olarak PE tanısı konulmaya veya dışlanmaya çalışılmıştır. (10).

Tanı Stratejileri

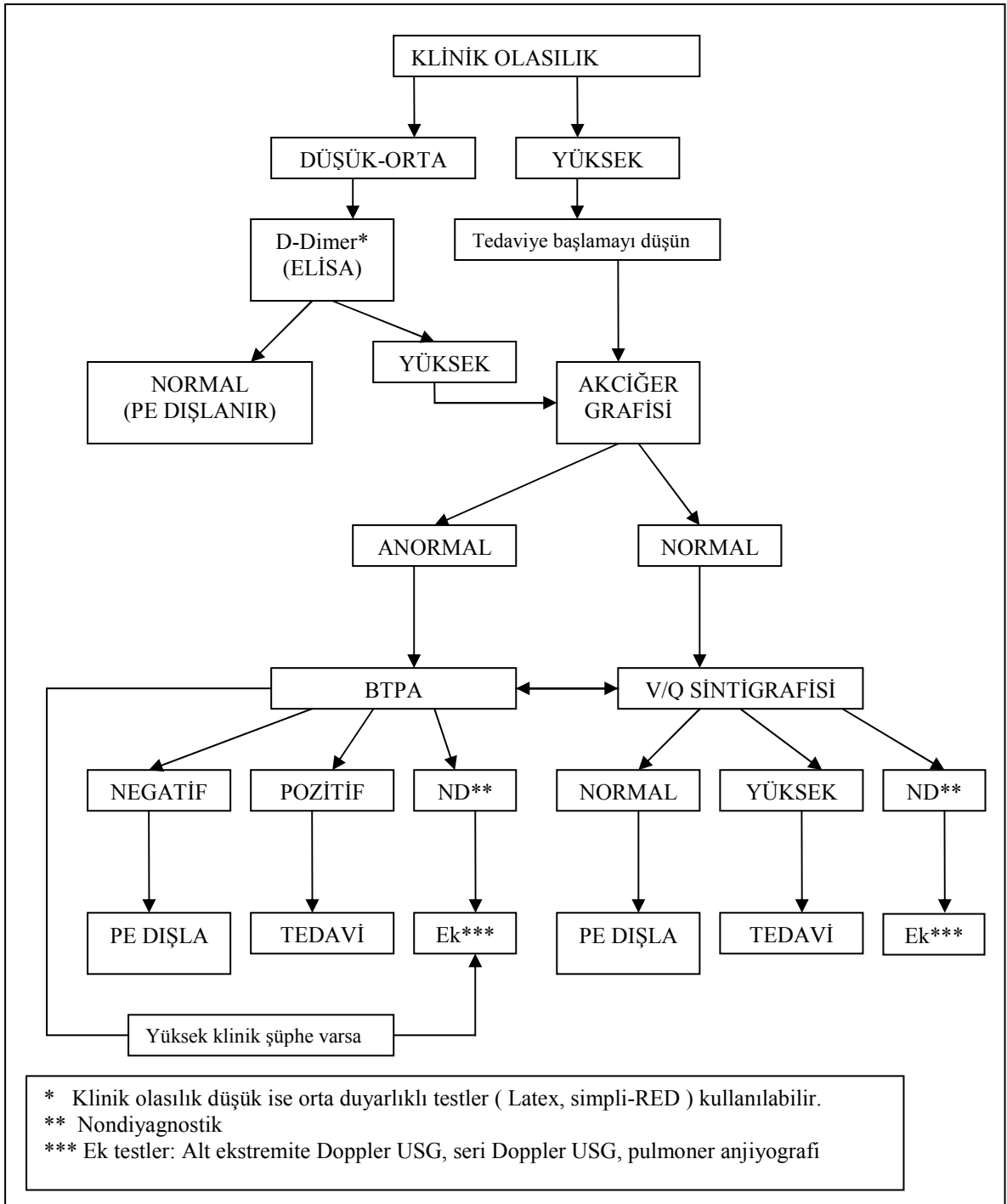
Noninvaziv tanı stratejilerinin hedefi, PE şüpheli hastalarda PE tanısını ve tedavi kararı için pulmoner anjiyografiye olan ihtiyacı mümkün olduğu kadar azaltmaktır. Tanı ve tedavi stratejileri hastanın kliniğinin şiddeti, yaşına, ek hastalıklarının varlığı ve embolizmin hastanede gelişip gelişmediğine göre farklılıklar göstermelidir.

Normal pulmoner anjiyografi ile 3 aylık VTE riski %1.6'dır. Perfüzyon sintigrafisinde perfüzyon defekti saptanmayan hastalarda 3 aylık VTE riski %0.7'dir. Düşük klinik olasılıklı, V/Q sintigrafisi nondiyagnostik (V/Q sintigrafisi yüksek olasılıklı ve normal olan grubun dışında diğer gruplar) olup Doppler USG'si negatif olan hastalarda 3 aylık VTE riski %2.3 iken bu hastalara seri Doppler USG yapılması ile VTE riski %0.5'e düşmektedir. Tablo 9'da PE ekarte eden kriterlere göre tedavi başlanmayan hastalarda 3 aylık VTE riski verilmiştir (45,46).

Tablo 9: PE ekarte eden kriterlere göre tedavi başlanmayan hastalarda 3 aylık VTE riski (45,46)

Tanı kriterleri	Hasta (n)	3 aylık % VTE riski
Normal pulmoner anjiyogram	547	0.9-2.1 (1.6)
Normal sintigrafi	1031	0.3-1.4 (0.7)
ELİSA D-dimer < 500 µg/L ve düşük/orta klinik olasılık	159	0-2.4 (0)
Düşük duyarlıklı D-dimer ve düşük klinik olasılık	437	0-1.3 (0.2)
Nondiyagnostik sintigrafi + Negatif Doppler USG ve düşük klinik olasılık	864	1.5-3.5 (2.3)
Nondiyagnostik sintigrafi + Negatif seri Doppler USG ve düşük klinik olasılık	702	0.2-1.3 (0.5)
Normal spiral BT (Tek dedektör) + Negatif USG ve düşük/orta klinik olasılık	525	0.9-3.2 (1.7)
Normal spiral BT (Çok dedektör) + Negatif D-dimer ve düşük/orta klinik	1028	0.7-2 (1.3)

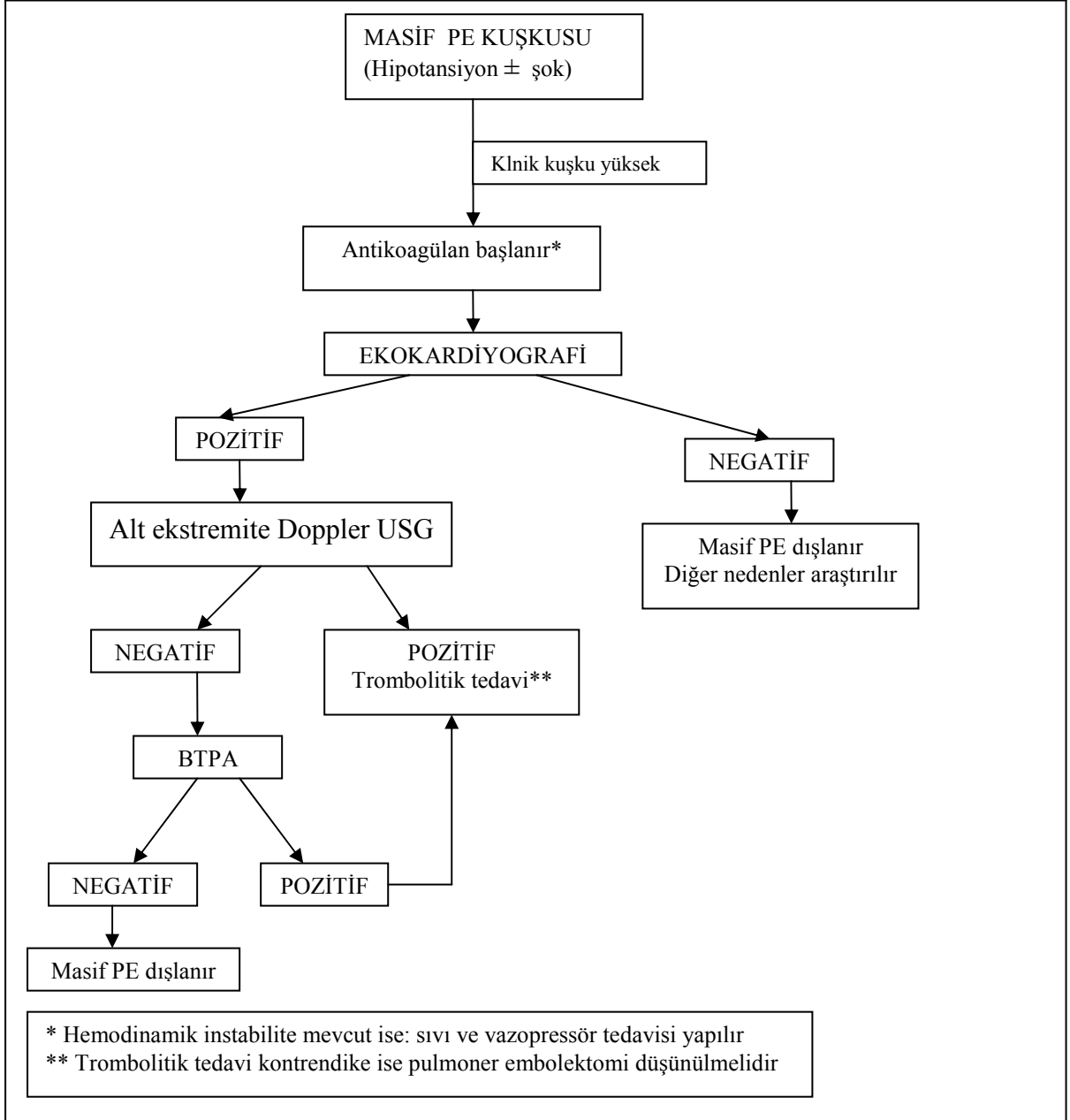
PE kuşkusunda klinik skora ve D-dimer birlikteliği uygulandığında PE'nin dışlanmadığı durumda veya klinik olasılığın yüksek bulunduğu durumlarda ikinci aşama görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Çekilen akciğer grafisinin normal bulunması durumunda V/Q sintigrafisi öncelikli inceleme olabilir. Sintigrafinin normal bulunmasıyla PE kolayca dışlanabilir. Akciğer grafisinde anormallik saptandığında BTPA önerilir. Bu görüntüleme yöntemlerinden biri ile tanı konulamadığı veya dışlanmadığı durumlarda diğer incelemenin yapılması önerilir. Karar verilemeyen durumlarda alt ekstremitte Doppler USG istenir. Sonuç negatif ise seri alt ekstremitte Doppler USG önerilir. Klinik skorlamasının yüksek olduğu hastalarda PE hala ispatlanamamış veya dışlanamamış ise invaziv bir yöntem olan pulmoner anjiyografiye başvurulur. (47).

Tablo 10: Pulmoner emboli kuşkusunda tanısal yaklaşım (47)

Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi masif PE bulgularının varlığında, antikoagülan başlanarak acilen ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Sağ ventriküler disfonksiyon ve/veya dilatasyon bulguları saptanan hastalarda olanak varsa hasta başında alt ekstremitte Doppler USG ile DVT varlığı araştırılmalıdır. Pozitif sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanması için yeterlidir.

Eğer Doppler USG yapılamazsa veya negatif bulunmuş ise BTPA veya pulmoner anjiyografi yapılmalıdır (47).

Tablo 11: Masif PE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması (47)



American College of Physicians/ American Academy of Family Physicians
(ACCP/AAFP) 2007 kılavuzuna göre;

- Düşük olasılıklı PE ve DVT tanısı için D-dimer testi seçilen hastalar için uygun bir yaklaşımdır ve test negatif ise VTE olasılığı azalmaktadır.
- USG, alt ekstremitelerde orta veya yüksek olasılıklı DVT'li hastalar için önerilir.

- Orta veya yüksek olasılıklı PE hastalarında V/Q sintigrafisi, BTPA veya pulmoner anjiyografiye ihtiyaç vardır (48).

TEDAVİ

Hasta çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkacağı için doğru ve hızlı tanı ile birlikte doğru ve hızlı risk sınıflaması yapılmalı ve ona göre tedavi edilmelidir. Destek olarak oksijen başlanmalı, ağrı kontrolü sağlanmalı ve gerekli durumlarda inotropik destek sağlanmalı ve mekanik ventilasyon için hazır olunmalıdır. Embolinin tedavisi ise tekrarlayan embolizasyonları önlemeyi, fibrinolizisi ve embolektomiye içerir.

Fibrinolitik tedavi

Fibrinolitik tedavi hemodinamik anstabilitesi olan ya da normal vital bulgulara rağmen sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda heparine göre daha iyi bir seçenektir. Sağ ventrikül fonksiyonlarının ve pulmoner perfüzyonun hızla düzelmesi tekrarlayan embolizasyon ve ölüm oranında azalma sağlayabilir. Tromboliz amacıyla t-PA 100 mg dozunda 2 saatlik infüzyonla ya da streptokinaz 250.000 ünite yükleme dozunu takiben 100.000 ünite/saat dozunda 24 saat uygulanır (49).

Heparin

Anfraksiyone Heparin (AH) var olan trombüsün çözünmesinde herhangi bir katkısı yoktur. Daha fazla trombüs oluşumunu önleyerek var olan fibrinolitik mekanizmalar ile oluşmuş olan trombüsün lizisine olanak tanır. Trombin, F XIIa, F XIa, F Xa, F IXa'yı inhibe eden antitrombin III'e bağlanarak etki gösterir. 80 ünite/kg yükleme dozunun ardından 18 ünite/kg dozunda infüzyona geçilir. Etkinliği her 6 saatte bir, aktive parsiyel tromboplastin zamanıyla (APTT) kontrol edilir. APTT düzeylerinin kontrolünün 1.5 ile 2.5 katı arasında tutulması önerilir (50).

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

AH'in plazma proteinlerine daha az bağlanan fragmanlarıdır. Bundan dolayı DMAH'lerin biyoyararlanımı daha yüksek, yarı ömürleri daha uzun ve daha öngörülebilir doz yanıt ilişkisi vardır. Nüks yönünden DMAH'lerin en az AH kadar etkili oldukları bildirilmiştir (51).

Varfarin

Bu grup ilaçlar ya 4 hidroksi-coumarin ya da 1,3-indanedione türevidir. İndanedion türevleri ağırlıklı olarak Avrupa'da, Coumarin türevleri ülkemizde ve Amerika'da kullanılmaktadır. FII, FVII, FIX, FX ve doğal antikoagülan proteinler olan protein C ve protein S'in karaciğerde sentez sonrasında işlevsel rol kazanması için K vitaminine gerek vardır. Karaciğerde sentezlendikten sonra, moleküllerin amino terminal kısımlarındaki glutamik asit rezidülerinin gama karboksilasyonuna ihtiyaç vardır. Gama karboksilasyon için, indirgenmiş K vitamini bir koenzim olarak rol oynamaktadır. İndirgenmiş K vitamininin oluşumunu sağlayan enzimler ise, vitamin K epioksid redüktaz ve vitamin K redüktaz'dır. Varfarin bu enzimleri inhibe ederek indirgenmiş vitamin K oluşumunu azaltır. İndirgenmiş vitamin K olmayınca, karaciğerde sentezlenen bu faktörler gama karboksillenemeyecek ve işlevsel faktörler şeklini alamayacaklardır. İşlevsel olmayan faktörler membran fosfolipidlerine kolaylıkla bağlanamayacak ve gerek koagülasyonda ve gerekse antikoagülasyonda rol oynayamayacaklardır (52).

Varfarin başlıca albumin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Biyolojik olarak aktif kısım ise serbest kısımdır. Varfarin güçlü antitrombotik etkiye sahip bir ilaçtır. Örneğin, atrial fibrilasyonu olan hastalarda iskemik inme sıklığını %70 oranında ve düşük riskli derin ven trombozlu hastalarda ise tekrarlama olasılığını %90 oranında azaltmaktadır. Ancak varfarin kullanımı kısıtlayan önemli faktörler; etki başlangıcının geç oluşu, pek çok ilaç ve diyetel faktörden etkilenmesi, laboratuvar izleminin gerekliliği, antikoagülan tedavi başlangıcında düşük olabilen protein C ve S düzeyinin daha da düşebileceğinden varfarine bağlı deri nekrozları görülebileceğidir (53).

Varfarin etkisini ölçmek için kullanılan protrombin zamanı testi (PT) FII, FVII ve FX aktivitesinde azalma durumunda duyarlı fakat FIX aktivitesinde azalma durumunda duyarlı değildir. Farklı tromboplastinlerin ve farklı laboratuvarların etkilerini standardize etmek için INR (*International Normalized Ratio*) kullanılmaktadır. VTE tedavisinde hedeflenen INR düzeyi 2 ile 3 arasındadır. Mekanik kalp kapağı olan olgularda ise 2.5 ile 3.5 arasında tutulur. Başlangıç dozu 5 mg/gün, yaşlı olgularda ise biraz daha düşüktür. Kişiler arasında tedavi dozuna ait duyarlılık farkı varfarini inaktive eden karaciğerdeki sitokrom P-450 enzimidaki polimorfizme bağlıdır. Oral antikoagülan tedavinin taşınabilir koagülometre ile hasta tarafından ayarlanması ile klinik hekim tarafından ayaktan izlemi karşılaştırıldığında

INR değerinin hedeflenen düzeyde tutulması her iki grupta da aynı olmasına rağmen hemoraji ve tromboz gibi major komplikasyonlar (% 7.3 ile % 2.2) ve minör kanama (% 4.1 ile % 1.6) oranı hastanın kendi koagölometresi ile takibinde daha az oranda görölmüştür (43). Varfarin tedavisine bağlı kanama antikoagölan tedavinin derecesi ile ilişkilidir. Atrial fibrilasyonlu olguda INR değeri 4'ün üzerinde iken risk artmaktadır (54).

Varfarin kullanan olguda aşağıdakilerden bir ya da daha fazlası varlığında kanama riski artmaktadır (55).

- 75 yaşın üzerinde olması
- Hipertansiyon (sistolik 180 mmHg ve diasolik 100 mmHg' nin üzerinde) olması
- Akut veya kronik alkolizm, karaciğer hastalığı
- İlaç uyumu yetersizliği
- Kanama lezyonları varlığı (gastrointestinal kan kaybı, peptik ülser, intrakranial kanama)
- Koagölasyon defektleri, trombositopeni
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı
- INR deęerinin düzensiz seyretmesi ve INR'nin 3'ten büyük olması

Tablo 12: Varfarin etkisini azaltanlar

İlaçlar	İlaçlar	Gıdalar
Barbitüratlar	Rifampin	Avokado
Kolestiramin	Sukralfat	Yüksek K vitamini içerikli enteral beslenme
Griseofulvin	Trazodon	Yüksek K vitamini içeren gıdalar
Nafsilin	Azotioprin	(brokoli, lahana, mayonez, ıspanak, şalgam, nane)

Tablo 13: Varfarin etkisini arttıranlar

İlaçlar	İlaçlar	İlaçlar
Asetaminofen	İtraknazol	Kininler
Alkol	Lovastatin	Salisilat
Amiodaron	Metranidazol	Tamoksifen
Anabolik steroidler	Miconazol	Tetrasiklin
Simetidin	NSAİİ	Tiroksin
Ciproflaksasin	Norfloksasin	Trimetoprim/sulfametoksazol
Disülfiram	Oflaksasin	
Eritromisin	Omeprazol	Herbal ürünler
Flukonazol	Fenitoin	Sarımsak
İnfluenza aşısı	Propafenon	E vitamini
İsoniazid	Propanolol	

Embolektomi

Embolektomi kateter yardımıyla ya da cerrahi olarak yapılabilir. Genelde anstabil hastada fibrinolitik tedavi kontrendike ise veya fibrinolitik tedavi başarısız olmuşsa düşünülmektedir (56).

Vena kava inferior filtreleri

Uygun antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan embolileri varsa ya da PE varlığında antikoagülasyon kontrendike ise vena cava inferiora filtre konularak önlem

alınabilir. Bu durumda filtre renal venlerin distaline yerleştirilir. Filtre DVT'yi önlemediği için uygun olduğu zaman antikoagülan tedavinin başlanması gerekir (57).

Genel tedavi prensipleri

- Hastanede yatan DVT'li hastalarda başlangıç tedavisi için AH'den ziyade DMAH önerilir. AH ve DMAH pulmoner embolinin başlangıç tedavisi için uygundur.
- DMAH, DVT ve PE'nin ayaktan tedavisi için seçilmiş hastalarda güvenli ve maliyet yarar oranı yarar lehinedir.
- DVT'de, posttrombotik sendromu önlemek amacı ile kompresyon çorapları kullanımına DVT tanısından itibaren bir ay içinde başlanmalı ve en az bir yıl süre ile devam edilmelidir.
- Antikoagülan tedaviye VTE'de sekonder-geçici risk faktörü varlığında 3–6 ay süre ile rekürren VTE'de ise en az bir yıl süre ile devam edilmelidir. İdiyopatik veya tekrarlayan VTE'de tedavi süresi tam olarak bilinmese de uzatılmış tedavi süresinin (>12ay) faydalarını gösteren kanıtlar vardır.
- Rekürren ve idiyopatik VTE'li hastalarda uzatılmış tedavi süresi ile rekürrens için rölatif risk %95'den %64'e düşürülmüştür. Klinisyen antikoagülan tedavi süresini belirlemede hastaya getireceği yararı ve zararı düşünerek karar vermelidir.
- Uzun süreli tedavi gerektiren hastalarda (örn. kanserli hastalar) DMAH etkili ve güvenirlidir (48).

PULMONER HİPERTANSİYON (PHT)

PHT, progresif yükselen pulmoner vasküler rezistans öncülüğünde sağ ventrikül yetmezliğine yol açarak erken ölüme sebebiyet veren bir grup karakterize edilmiş hastalık olarak tanımlanır (58).

PHT, mPAP istirahat halinde > 25 mmHg üstünde veya egzersiz halinde > 30 mmHg üstünde olmasıdır. PHT klinik olarak benzer patolojik, patofizyolojik ve terapötik özelliklerine göre beş alt gruba sınıflandırılmıştır (59)

Tablo 14: Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflaması – Venedik 2003 (59)

<p>1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)</p> <p>1.1. İdiyopatik (IPAH)</p> <p>1.2. Ailesel (FPAH)</p> <p>1.3. İlişkili (APAH)</p> <p>1.3.1. Bağ Dokusu Hastalığı</p> <p>1.3.2. Konjenital sistemik-pulmoner şantlar</p> <p>1.3.3. Portal hipertansiyon</p> <p>1.3.4. HIV infeksiyonu</p> <p>1.3.5. İlaçlar ve toksinler</p> <p>1.3.6. Diğer (Tiroid hastalıkları, glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, hemoglobinopatiler, miyeloproliferatif hastalıklar, splenektomi)</p> <p>1.4. Ciddi venöz veya kapiller tutulumla ilişkili</p> <p>1.4.1. Pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOD)</p> <p>1.4.2. Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PCH)</p> <p>1.5. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN)</p> <p>2. Sol kalp hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon</p> <p>2.1. Sol taraflı atriyal veya ventriküler kalp hastalığı</p> <p>2.2. Sol taraflı valvüler kalp hastalığı</p> <p>3. Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili pulmoner hipertansiyon</p> <p>3.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı</p> <p>3.2. İnterstisyel akciğer hastalığı</p> <p>3.3. Uykuda solunum bozuklukları</p> <p>3.4. Alveoler hipoventilasyon bozuklukları</p> <p>3.5. Yüksek rakıma kronik maruziyet</p> <p>3.6. Gelişimsel anomaliler</p> <p>4. Kronik trombotik ve/veya embolik hastalığa bağlı pulmoner hipertansiyon</p> <p>4.1. Proksimal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu</p> <p>4.2. Distal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu</p> <p>4.3. Trombotik olmayan pulmoner embolizm (tümör, parazit, yabancı cisim)</p> <p>5. Çeşitli / sınıflandırılmamış</p> <p>Sarkoidozis, histiositozis X, lenfanjiyomatozis, pulmoner damarların basısı (adenopati, tümör, fibrozan mediastinit)</p>

Kronik tromboembolik pulmoner hipertasyon (KTEPH)

KTEPH, çok sık görülen ve geç fark edilebilen bir PHT formudur. Büyük pulmoner arterlerin tek veya tekrarlayan pulmoner embolilerle obstrüksiyonu ve bu embolinin organizasyonu sonucu gelişir. KTEPH'nin gerçek insidansı bilinmemektedir. İlk pulmoner emboli atağını takiben ilk 2 yılda, semptomatik KTEPH insidansı %3.8 olarak bulunmuş. Ancak, KTEPH tanısı alan hastaların kabaca %30'u daha önce pulmoner emboli tanısı almayan olgulardan oluşmaktadır. Jamieson ve arkadaşlarının 500 olguyu içeren pulmoner tromboendarterektomi serisinde, geçirilmiş DVT sadece %45 oranında rastlanmıştır (60,61).

PHT'nin ağırlık derecesini belirleyici faktörlerden biri, vasküler obstrüksiyonun yaygınlığıdır. Olguların çoğunluğunda pulmoner vasküler yatağın %40'ından fazlası tıkalıdır. Zamanla PHT'deki kötüleşmenin ise; tekrarlayan tromboemboliler veya in-situ tromboz ve obstrüksiyonun olmadığı alanlardaki, küçük distal pulmoner arterlerde, IPAH'da görülene benzer remodelling dir. Bu hipotezi destekleyen bazı ipuçları vardır. Bunlar;

- Santral obstrüksiyonun yaygınlığı ile PHT'nin arasında düşük korelasyon olması,
- PE' de tekrarlama olmaksızın, PHT'nin ilerlemesi,
- Endarterektomiyi takiben kan akımının; daha önce rezistansın arttığı obstrüksiyonun olmadığı alanlardan, endarterektomize alana doğru redüstrübisyonu,
- Histopatolojik olarak pulmoner vaskülopati ile birlikte, medial hipertrofi, intimal kalınlaşma ve pleksiform lezonlar saptanması (62),
- Başarılı bir tromboendarterektomiden sonra olguların %10'unda sebat eden PHT varlığıdır.

Postoperatif dönemde sebat eden PHT'nin nedeni, oklüze olan vasküler yatakta da distal pulmoner vaskülopatinin gelişmesidir. Pulmoner tromboendarterektomiden sonra pulmoner vasküler rezistansındaki (PVR) düzelme, daha önce tıkalı olan ve olmayan akciğer alanlarında ki arteriyopatik değişikliklerin gerilemesine bağlıdır.

KTEPH'de semptomlar nonspesifik olup tanısı zordur. Egzersiz dispnesi temel yakınmadır. Tanıda önemli nokta, efor dispnesi için belirgin bir nedeni olmayan hastalarda KTEPH akla getirilmesidir. Göğüsde rahatsızlık hissi/anjina, halsizlik, baş

dönmesi ve senkop yakınmaları olabilir. Bu hastalar sıklıkla sağ kalp yetmezliği bulguları olan asit, ödem ve periferik siyanoz ile gelirler. Hemoptizi diğer PHT olgularından daha sıktır. Bunun nedeni muhtemelen artmış bronşiyal dolaşıma ve antikoagulan tedaviye gereksinim duyulan KTEPH için bir dezavantaj oluşturur (63).

KTEPH'de sağ ventrikül yetmezliği olmayan olgularda fizik muayene bulguları siliktir. Başlıca fizik muayene bulguları, triküspit regürjitasyon üfürümü ve pulmoner odakta sistolik üfürümdür.

KTEPH'de EKG tanı koydurucu değildir. Sağ kalp yetmezliği gelişince, sağ dal bloğu ve sağ aks sapması gibi tipik bulgular gelişir. Persistan negatif prekordiyal T dalgaları sağ ventrikül yüklenmesini vurgular (63).

KTEPH'de Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) ve AKG analizi

SFT genellikle normal sınırlardadır. Parankim skarlarına bağlı olarak hastaların yaklaşık %20'sinde restriktif defekt vardır (64). DL_{CO} aynı nedenden ötürü bozulmuş olabilir, fakat vasküler obstrüksiyonun derecesini yansıtmaz. Normal DL_{CO} KTEPH'yi ekarte ettirmez. Hastalığın seyri sırasında DL_{CO} 'nun normalleşmesi muhtemelen yaygın bronşiyel arteriyel kolletral akım nedeniyledir ve bu akım kardiyak outputun %10'unu aşabilmektedir. İstirahatte ve egzersiz sırasında PaO_2 'de düşme, $P(A-a)O_2$ 'de artma, standart özelliğidir ve bu bulgular istirahat sırasında AKG normal olan hastalarda bile görülebilir (65).

Transtorasik EKO, PHT tanısını koydurur. Sağ ventrikül dilatasyonu ve sol ventrikül kompresyonunun derecesini verir. Sağ atrium basıncı ve triküspit regürjitasyonu derecesini gösterir ve diğer kardiyak anormalliklerin ekarte edilmesini sağlar. Yeniden açılan foramen ovaleden sağdan sola şant izlenebilir. Sağ ventrikül boyutlarının kesin ölçümü zor olsa da, sağ ventrikül kavitesinin boyutu, interventriküler septal hareket, sağ ventrikül serbest duvarının kalınlığı ve triküspit regürjitasyonun hızı PHT tanısını koydurur. KTEPH olgularının yaklaşık olarak %20'sinde başvurularında sağ ventrikül kavitesinin boyutları normal veya normale yakındır (66). Transözefagial EKO, olguların %40'ında proksimal pulmoner arteriyel trombüsü gösterebilir.

KTEPH tanısında kontrast madde ile yapılan spiral BT değerlidir. Damar duvarında lezyonlar, lümen içi dolun defektleri, arterlerde darlık, örümcek ağı görünümü izlenebilir. Yer yer damarlarda azalma, kaybolma yanında daha fazla

damarlanan alanlar yan yana bulunabilir bu da mozaik görüntü olarak isimlendirilir. Pulmoner arterlerin genişlemesiyle birlikteliğinde KTEPH'yi düşündürür (66)

KTEPH'de pulmoner anjiyografi genellikle tanıyı kesinleştirir (67). Aynı zamanda hastalığı proksimal ve distal yerleşimli olmasına göre endarterektomide başarı şansını belirler. KTEPH karakteristik anjiyografik özellikleri;

- Sağ ve sol pulmoner arter orijininde olan pulmoner arter obstrüksiyonunda sakküler sonlanma, bu bulgu pulmoner arter agenezisi ile karışabilir.
- Arteriyel lümeninde transvers bantlar,
- Arteriyel duvarda düzensizlik,
- Arter çapında ani değişiklik,
- Aynı alanlarda parankimal defektlerle birlikte segmental veya lobar arteriyel damarların yokluğu.

KTEPH'de temel tedavi pulmoner endarterektomi (PEA) veya tromboendarterektomidir (68). PEA kriterleri (69);

- New York Kalp Derneği (NYHA) işlevsel sınıf III ya da IV semptomlar,
- Ameliyat öncesi PVR'nin $300 \text{ dyn.cm}^{-5}\text{s}^{-1}$ 'in altında olması
- Ana, lobar ya da segmental pulmoner arterlerde cerrahi olarak ulaşılabilir trombüsler olması
- Eşlik eden ayrı bir hastalık bulunmaması

KTEPH'li tüm hastalarda cerrahi tedavi ön planda düşünülmez. Ağır sağ kalp yetmezliği endarterektomiyi ekarte ettirmez. Tersine operasyondan dramatik yarar gören hasta grubunu oluşturur.

Son yıllarda PHT'nin tedavisindeki yeni gelişmeler, aynı ilaçların KTEPH tedavisinde seçilmiş olgularda da kullanımını gündeme getirmiştir. Prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinden oluşan bu medikal tedavi seçenekleri, hiçbir zaman ilk seçenek olmamalı, PEA uygulanamayan hastalarda düşünülmalıdır (70).

DİFFÜZYON TESTİ

Akciğerin temel görevi, vücut ile atmosfer arasındaki gaz değişimini yerine getirmektir. Atmosferden oksijenin (O_2) alınıp karbondioksitin (CO_2) vücuttan

atılabilmesi için havanın alveollere kadar götürülmesi yani ventilasyon sürecine, alveolde gaz değişiminin olabilmesi için diffüzyon sürecine ve akciğerin damarlarına kanı getiren perfüzyon sürecine ihtiyaç duyulmaktadır (71).

Diffüzyon kapasitesi, bir gazın (O_2 , CO_2) alveolokapiller membrandan birim zamanda, belirli basınç farkı altında yüksek basınçtan alçak basınca doğru geçiştir. Böylelikle alveol ve kapiller arasında başta O_2 olmak üzere tüm gazların değişimi sağlanır. Akciğerlerin diffüzyon fonksiyonunun değerlendirilmesinde hemoglobine (Hb) afinitesi O_2 'den 210 kat yüksek olan karbonmonoksit (CO) gazı kullanılır. CO'nin kandaki çözünübilirliği fazladır ve venöz kanda genellikle bulunmaz. CO'in hemen tümünün Hb ile sıkı bağlanması nedeniyle diffüzyonunu sınırlayan tek neden alveolo-kapiller membrandır. CO Hb'e bağlı olacağı için diffüzyon kapasitesinin hesaplanması daha kolaydır. DL_{CO} ; her bir dakikada ve her bir mmHg sürücü basınç altında mL cinsinden CO alım hızı olarak tanımlanır (mL/dakika/mmHg) (72).

Gazların diffüzyonu gaz fazı ve sıvı fazı olmak üzere iki fazdan meydana gelmektedir. Gaz fazında gaz molekülü hava yollarında burada bulunan havanın kütlesi ile hareket ederken, alveollerde yüzey alanının genişlemesiyle hareket yavaşlar ve moleküller diffüzyonla alveol epiteline ulaşır. Sıvı faz ise alveol epitelinin döşeyen tabakadan molekülün Hb ile birleşmesine kadar olan bölgedeki gaz geçiştir. Bu süreç membran diffüzyonu (D_m) ve Hb ile kimyasal reaksiyon aşamalarını içerir. Bu parametreler arasındaki ilişki Roughton-Forster formülü ile belirlenmiştir (73).

$$1/DL_{CO} = 1/D_m + 1/\theta \cdot V_c$$

D_m : Membran diffüzyon kapasitesi, **θ :** Gaz molekülünün Hb ile reaksiyon hızı, **V_c :** Alveoler kapillerdeki kan volümü.

D_m interstisyel bölgede fibrozis gelişimi ya da sıvı artışı, alveol içi sıvı varlığı, ventilasyonun azalması, ventilasyon / perfüzyon oranının bozulması durumlarında azalır. V_c ise egzersiz, yatar pozüsyon, sol-sağ intrakardiyak şantlar gibi pulmoner kan akımının arttığı durumlarda artış gösterir. Alveolokapiller membrandan gazların diffüzyonu Fick kanunu esasına göre gerçekleşir. Fick kanununa göre bir membrandan belirli bir zaman biriminde geçen gaz volümü (mL/dakika) diffüzyona katılan yüzey alanı (m^2) ve gazın çözünübilirliği ile doğru, gazın molekül ağırlığının kare kökü ve membranın kalınlığı ile ters orantılıdır. Diffüzyon, bu parametrelerin yanı sıra, membranın her iki tarafındaki basınç farkına bağlı olarak (yüksek basınçtan

alçak basınca doğru) gerçekleşir. Düşük molekül ağırlığı bulunan gazların diffüzyonu daha hızlıdır. Bir gazın çözünebilirliği; 100 mL sıvının içinde parsiyel basıncı 1 mmHg artırmak için gerekli gaz volümü olarak tanımlanır. CO₂'in çözünlülüğü O₂'ye göre daha fazla olduğundan diffüzyonu da O₂ molekülüne göre 20 kat daha hızlı gerçekleşir. İstirahatte bir eritrosit 0.75 saniyede pulmoner kapillerden geçer. Oksijen parsiyel basıncı karışık venöz kan düzeyinden başlayarak (40 mmHg) hızla yükselir ve 0.25 saniyede alveoler PO₂ ile dengelenir. Kapillere geçen oksijen eritrosit içinde Hb ile birleşir. Özetle istirahatatta oksijen transferi perfüzyon sınırlıdır. Alveolokapiller membran kalınlaşması gibi diffüzyon parametrelerinin bozulduğu bazı durumlarda alveolden kan akımı sırasında PO₂ alveol parsiyel basıncına erişilemez. Bu nedenle bazı durumlarda O₂ transferi diffüzyon sınırlı olabilir. Egzersizde kapillerden kanın geçiş süresi 0.25 saniye düşer. Diffüzyon kapasitesi egzersizde artar, alveoler hipoksi ve membran kalınlaşmasından ise olumsuz etkilenir. Pulmoner kapillerden alveole CO₂ geçişi de 0.25 saniyede tamamlanır. Normal kişide venöz kandaki PCO₂ 45 mmHg, alveoldeki PCO₂ ise 40 mmHg'dir. CO₂ transferi perfüzyon sınırlıdır. Alveol içinde CO gibi yabancı gaz varlığında eritrosit alveol duvarındaki pulmoner kapillerden 0.75 saniyede geçerken CO hızla alveolo-kapiller membrandan geçerek eritrosite girer. Afinitesinin yüksekliği nedeniyle kapillere geçen CO gazının hemen tümü hücre içine girer ve kuvvetli bağlarla Hb'e bağlanır. Böylece kanda serbest gezen CO gazı olmadığından PaCO₂'da neredeyse hiç yükselme görülmez. Basınç hep düşük kaldığından alveolden sürekli kapillere CO gazı geçişi olur. Bu nedenle CO transferi diffüzyon sınırlıdır. (73)

Terminoloji

European Respiratory Society (ERS) “transfer faktör” (TL_{CO}) terimini, *American Thoracic Society* (ATS) ise “diffüzyon kapasitesi” (DL_{CO}) terimini kullanmıştır. Diffüzyonun ventilasyona oranı için ERS, TL_{CO}/VA ya da K_{CO} (transfer katsayısı); ATS ise DL_{CO}/VA terimini kullanmaktaydı. 2005 yılında çıkan ATS-ERS uzlaşma raporunda ortak kararlar DL_{CO}, DL_{CO}/VA terimlerini kullanmayı uygun görmüşlerdir (74)

$$DL_{CO} = \text{mL/dakika/mmHg}$$

$$DL_{CO}/VA = (K_{CO}) = \text{mL/dakika/ mmHg/ L}$$

$$TL_{CO} = \text{mmol/dakika/ kPa}$$

$$DL_{CO}/ TL_{CO} = 3:1, DL_{CO} \times 0,33 = TL_{CO}$$

Ölçüm yöntemleri

CO diffüzyon kapasitesi ölçümü için birçok test bulunmasına karşın, en sık kullanılan teknik tek nefes (single breath) CO diffüzyon testidir.

1. Tek nefes tutma testi (Single breath holding method), TLCOSB
2. Tek ekspirasyon testi (Single expiration method), TLCOSE
3. Tekrar nefes testi (Rebreathing method), TLCORB
4. Kararlı durum yöntemi (Steady state method), TLCOSS
5. Riley-Lilienthal yöntemi, TLO₂SS
6. VA/Q yöntemi, TLO₂SS
7. Tek nefes oksijen tutma testi, TLO₂SB

Bu testlerden ilk dört tanesi CO ile yapılırken, son üç testte O₂ kullanılmaktadır. Bu teknikler içinde en sık kullanılan tek nefes tutma yöntemi olup, bu yöntem diffüzyon kapasitesi ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir (75). Yalnızca kararlı durum yöntemi, tek nefes tutma yöntemine uyum gösteremeyen hastalara önerilmektedir.

Tek nefes CO yöntemi

Tek nefes diffüzyon kapasitesi ölçümü klinik bir test olarak Ogilvie ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Genel prensipleri tekrar nefes tekniğine benzer. Tekrar nefes tekniğinden farkı gaz konsantrasyonlarının sürekli değil, yalnızca başlangıç ve 10 saniye sonunda ölçülmesidir. Test yapılan kişi önce rezidüel volüm (RV) düzeyine kadar nefesini boşalttıktan sonra, sistemde bulunan gaz karışımından (%0.3 CO, %10 He, %21 O₂ ve geri kalanı N₂; bazı laboratuvarlarda CO ve He yanında normal oda havası eklenir. Böylece O₂ konsantrasyonu yaklaşık %18 olur) total akciğer kapasitesine (TLC) kadar inspire eder ve bu düzeyde soluğunu 10 saniye tutar. Daha sonra da maksimum ekspirasyon yapar. CO içeren karışımın inspirasyondan sonra alveoldeki konsantrasyonu, kapiller kana geçmesi nedeniyle hızla düşer. Diffüzyona uğrayan CO volümü inspire edilen gaz volümünün başlangıç ve bitiş CO konsantrasyonlarından hesaplanır. Gaz karışımında bulunan ve inert bir gaz olan helyum akciğer volümlerinin hesaplanmasında kullanılır.

Diffüzyon testi kabul edilebilirlik kriterleri (74)

1. Kalibrasyon kontrolü yapılan ekipman kullanılmalı,
2. Volüm-zaman eğrisinde RV'den TLC'ye düz ve hızlı bir inspirasyon görülmeli,
3. İspirasyon hızlı olmalı fakat zorlu olmamalı. Sağlıklı bir erişkinde 2.5 saniye, obstrüksiyonu olanlarda 4 saniye'den kısa sürmeli,
4. İnspire edilen gaz volümü daha önce ölçülmüş en iyi vital kapasitenin (VC) %90'ından az olmamalı,
5. Soluk tutma zamanı 9-11 saninye arasında olmalı,
6. Ölü boşluk *washout* miktarı 0.75-1.0 L arasında olmalı (Eğer VC 2 L'den az ise 0.5 L yeterlidir).

ERS'ye göre kabul edilebilirlik kriterlerine uyan ve en çok %10 (3 mL CO/dakika/mmHg) farklılık gösteren en az iki değerden düşük olanı kabul edilir (76). ATS (American Thoracic Society) ise ölçülen iki değerlerin ortalamasının kullanılmasını önermektedir (75).

Diffüzyon Kapasitesini Etkileyen Faktörler

1. Sigara içimi: Kronik sigara içenlerde diffüzyon kapasitesinin ve KCO'nun düştüğü bilinmektedir. Sigaranın etkisi alveoldeki CO basıncını artmasından kaynaklanmaktadır. Normalde alveoldeki CO basıncı sıfır olarak varsayılır. Aynı etki diffüzyon testinin sık tekrarlanması ile de oluşabilmektedir. Bu nedenle iki test arasında en az dört dakika zaman bırakılması ve bir defada en çok beş test yapılması önerilmektedir. Sigaraya bağlı düşük ölçüm miktarının en fazla %10 olacağı bildirilmiştir. ATS mümkünse sigaranın 24 saat önce bırakılmasını önermektedir (75).

2. Hemoglobin düzeyi: Diffüzyon testini etkileyen en önemli faktörlerden biri kişinin o anki Hb düzeyidir. Diffüzyon testi istenen her hastada Hb düzeyinin belirtilmesi büyük önem taşır. Test yapılırken prediksyon değerleri için yaş, boy, cinsiyet gibi parametrelerle birlikte mutlaka Hb değeri de girilmelidir.

Hb değerine göre düzeltme:

Erkekler için (14.6 g/dL): $Hb - \text{düzeltmiş } DL_{CO} = \text{ölçülen } DL_{CO} \times (10.22 + Hb) / 1.7 Hb$

Kadınlar ve 15 yaş altı çocuklar için (13.4 g/dL): $Hb - \text{düzeltmiş } DL_{CO} = \text{ölçülen } DL_{CO} (9.38 + Hb) / 1.7 Hb$

3. Vücut pozisyonu ve egzersiz: Oturur pozisyondan yatar pozisyona geçerken DL_{CO} artarken, ayakta en düşük değer elde edilir. Aradaki fark %5-30 arasında değişebilmektedir. Bu nedenle test yapılmadan önce hastanın beş dakika oturur pozisyonda bekletilmesi ve test bitene kadar ayağa kalkmaması önerilir (74).

4. İspirasyon ve ekspirasyon manevraları : İntratorasik basınçta aşırı değişiklikler test sonucunu etkilemektedir.

5. Yükseklik: Yüksekliğin artışı ile FiO_2 azalırken DL_{CO} artar. Bu gibi durumlarda da düzeltme gerekebilir.

$$\text{Yüksekliğe göre } DL_{CO} = DL_{CO} \times [1 + 0.0031 \times (P_i O_2 - 150)]$$

$$P_i O_2 = 0.21[PB - 47]$$

PB: Barometrik basınç

6. Oksijen konsantrasyonu: ERS inspire edilen gaz karışımındaki O_2 'nin %17, ATS %21'lik O_2 karışımını öneriyor. Ancak ortak görüş, test sırasında hastaya ek O_2 verilmemesi gerektiğidir.

7. Akciğer volümleri: Akciğer volümlerindeki azalma ile birlikte DL_{CO} 'da azalır. Bu nedenle gerçek diffüzyon kaybını görmek amacıyla DL_{CO}/VA (K_{CO} , Krough katsayısı) kullanılması önerilmiştir.

8. Diürnal değişim: En yüksek DL_{CO} düzeyi sabah saptanırken, gün içinde progresif olarak azalır.

9. Menstrüel siklus: Menstrüel siklus dönemlerinde yaklaşık %13'lük bir değişim gösterilmiştir. En yüksek değer menstürasyon öncesi günde saptanırken, en düşük düzey menstürasyonun üçüncü gününde saptanır.

10. Cinsiyet ve etnik durum: Kadınlarda erkeklere göre diffüzyon testi daha düşük olarak bulunmuştur. Yine Amerika'da siyahlarda beyazlara oranla DL_{CO} 'nun 1.96 mL/dakika/mmHg daha düşük olduğu gösterilmiştir (75).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma şekli

Bu çalışma prospektif, olgu kontrollü bir klinik çalışmadır. Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Etik Kurulu' nun 06/03/2007 tarih ve 2007-3/3 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Hastalar

Bu çalışmaya Mart 2007 ile Eylül 2008 tarihleri arasında bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ve/veya ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi ile pulmoner emboli tanısı konulan ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları servisinde yatarak tedavi alan 23 hasta alındı. Çalışmaya alınan bütün hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onay alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri

Açıklanamayan veya önceden var olup da karakteri değişen dispne, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi, takipne gibi semptom ve bulguları olan hastalar PE ön tanısıyla servisimize yatırıldı. Bu hastalara hemogram, LDH, D-dimer, AKG, alt ekstremite venöz Doppler USG, V/Q sintigrafisi veya BTPA, EKG ve EKO tetkikleri yapıldı. BTPA'da emboli ile uyumlu dolun defektinin olması (77) veya PE ile uyumlu klinik belirti ve bulgulara ek olarak yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi (43) bulgusu saptanması ya da PE ile uyumlu klinik belirti ve bulgulara ek olarak orta olasılıklı V/Q sintigrafisi bulgusu ve Doppler USG ile alt ekstremiteelerde DVT pozitifliği ve D-dimer yüksekliği saptanması halinde PE kabul edildi. Hastalarımıza düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlandığında birinci DL_{CO} ölçümü yapıldı, 48 saat sonra varfarin başlandığında ikinci DL_{CO} ölçüldü. INR düzeyi 2-3 arasında olduğunda üçüncü DL_{CO} ölçümü yapıldı. INR düzeyi 2-3 arasında iken 3. ve 6. aylarda DL_{CO} ölçümü tekrarlandı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Amfizemli, intertisyel akciğer hastalığı olanlar, polisitemik hastalar, pulmoner hemoraji tanısı konulan hastalar, gebeler, intrakardiyak şanlı hastalar, genel durumu bozuk olan hastalar, diffüzyon testine koöper olamayan, 3. ve 6. aylık kontrollere polikliniğimize gelemeyen hastalar, herhangi bir sebeple varfarin tedavisini bırakan hastalar, herhangi bir nedenle tedavisi sırasında DMAH'den varfarin tedavisine geçilemeyen hastalar ve çalışmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik özellikleri, başvuru tarihleri, risk faktörleri, laboratuvar sonuçları, standart 6 derivasyonlu EKG ile posterior-anterior (P/A) akciğer grafisi

bulguları, EKO bulguları ve yapılabilen hastalarda diğer radyolojik ve sintigrafik tetkiklerin sonuçları hazırlanan ayrıntılı veri formuna kaydedildi.

Laboratuvar tetkikleri

AKG: Hastalardan oda havasında en az 30 dakika soluduktan sonra radyal veya femoral arterden, heparinle yıkanmış enjektör ile dezenfeksiyon kurallarına uyularak alınan 2-4 ml'lik kan örnekleri, en fazla 20 dakika içinde kan gazı cihazı (Nova Biomedikal Stat Profile Phox) ile çalışıldı. Ölçülen pH, parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) ve O₂ saturasyonu kaydedildi.

LDH: Hastanemiz biyokimya laboratuvarında bulunan Synchron LX₂₀ otoanalizöründe Synchron LDH kiti kullanılarak ölçüldü.

D-Dimer: Hastanemiz hematoloji laboratuvarında bulunan ACL TOP koagülasyon analizöründe ölçüldü. D-Dimer için sınır değeri 200 ng/ml alındı.

Doppler USG: Hastalar supin pozisyonda iken her iki alt ekstremitte büyük safen, ana femoral, derin femoral, yüzeysel femoral ve popliteal venler değerlendirildi (Toshiba Powervision 6000, Japan). Popliteal ven distalindeki venöz yapılar augmentasyon testi ile indirek olarak incelendi. Gri skalada damar çapında artış, nonkompresibilite, Doppler USG incelemede dolun defekti ve augmentasyon testinde azalma derin ven trombozu olarak kabul edildi.

EKO: Vingmed Sound System 5 (Norway) marka cihazla yapılan transtorasik EKO sonuçları kaydedildi.

Toraks Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA): Çalışmada tüm BT incelemeleri, 16 dedektörlü spiral tomografi cihazı (Philips Brilliance) ile intravenöz kontrast madde enjeksiyonunu ise otomatik enjektörle (Stellance medrad) yapıldı. Elde edilen tüm görüntüler “*extended brilliance workspace*” bilgisayar ortamına aktarıldı. Aksiyal, koronal, sagittal düzlemlerde, *volume rendering*, *Multi-Planar Reformatting (MPR)* and *Maximum Intensity Projection (MIP)* tekniği ile değerlendirildi. Bu değerlendirmede standart mediasten (350/40 HU) ve akciğer penceresi (-700/1000 HU) kullanıldı.

Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) sintigrafisi: Akciğer perfüzyon sintigrafisi için Tc-99m ile işaretlenmiş Lyo MAA (*Macro Aggregated Albumin*) kiti (TechneScan® Mallincrodt) kullanıldı. Taze hazırlanmış steril sodyum perteknetat (Tc-99m) solüsyonu 5 ml'de 50 mCi olacak şekilde kit flakonu içine verilerek işaretleme yapıldı. Hastalara 111-185 MBq (megabekerel) dozda antekübital venden kan çekmeden enjekte edilerek çift başlıklı gamma kamerada (Toshiba E.Cam) anterior,

posterior, sağ ve sol lateral, sağ ve sol posterior oblik pozisyonlarda sintigrafik çekim yapıldı.

Perfüzyon defekti tespit edilen hastalarda ertesı gün çekilen akciğer ventilasyon sintigrafisi için Tc-99m ile işaretlenmiş “*diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA)*” kiti (Pentacis®, SIS bio international, B.P.32 Cedex, France) kullanıldı. Taze hazırlanmış steril sodyum perteknetat (Tc-99m) solüsyonu 5 ml’de 30 mCi olacak şekilde kit flakonu içine uygulanıp işaretlenme yapıldıktan sonra nebülizatör yardımıyla hastalara solutulup anterior, posterior, sağ ve sol lateral, sağ ve sol posterior oblik pozisyonlarda sintigrafik çekim yapıldı.

Perfüzyon ve ventilasyon sintigrafisi sonuçları 24 saat içinde çekilmiş olan P/A akciğer grafipleri ile birlikte değerlendirilerek PE yönünden incelendi; sonuçlar PIOPED kriterlerine göre yüksek, orta, düşük, normal/normale yakın olarak sınıflandırıldı

Diffüzyon testi: PE teşhisi konulan hastalara Göğüs hastalıkları polikliniğimizde bulunan SFT laboratuvarında diffüzyon testi (V_{MAX} 229 Sensor Medics, USA) yapıldı. Diffüzyon ölçümü için tek nefes tutma metodu (*single breath holding method*) uygulandı. Test hakkında bilgi verildikten sonra hasta rahat edebileceği şekilde oturtuldu, ağızlığı bağlandı ve burun kısıkaçı takıldı. Bir süre normal soluk hacmi (tidal volüm) ile soludu. Daha sonra maksimum ekspirasyonla rezidüel volüm düzeyine kadar nefesini verdikten sonra, maksimum inspirasyonla test gazından (%0.3 CO, %10 He, %21 O₂ ve geri kalanı N₂’den oluşuyor) maksimum inspirasyon yaptı. Yaklaşık nefesini 10 saniye tuttuktan sonra nefesini orta hızda verdi. Diffüzyon testi PE teşhisi konup DMAH başlanması sırasında, 2 gün sonra varfarin başlandığı sırada, INR değeri 2-3 arasında iken , 3. ve 6. aylarda bakıldı. Referans değerler olarak *European Community for Steel and Coal* ’un 1993 yılında güncellenen referans değerleri kullanıldı (76).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 13.0 (Statistical package for Social Sciences, for Windows, USA) paket programı kullanıldı, Ortalamalar ortalama±SEM olarak ifade edildi. Bağımsız grup ortalamalarının karşılaştırılmasında *Mann Whitney U* testi, bağımlı iki grup ortalamalarını karşılaştırılmasında Wilcoxon testi ve nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında *ki kare testi* uygulandı, p değeri < 0.05 olduğunda sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Mart 2007 ile Eylül 2008 tarihleri arasında bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ve/veya ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi ile pulmoner emboli tanısı konulan ve göğüs hastalıkları servisinde yatarak tedavi gören 23 hasta alındı. Bir hasta varfarine geçilemediğinden çalışma dışı bırakıldı. Yirmi iki hastanın birinde başlangıç DLco ölçümü yapılamadı ancak V1, V2, V3 ve V6 ölçümleri yapıldığından çalışma dışı bırakılmadı. Bu 22 hastanın yaş ortalaması 58.3 ± 3.6 yıldır. Hastaların %45.5'i (n=10) erkekti. Ondört hastada (%63.6) KOAH, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi ek bir hastalık tanısı mevcuttu. Tablo 15'de hastaların demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 15: Pulmoner emboli teşhisi konan 22 hastanın demografik özellikleri

Yaş (yıl) (Ort±SEM)	58.3±3.6
Cins (Erkek) (%)	10 (45.5)
TANI (%)	
PE	11 (50)
PE+DVT	11 (50)
*Ek hastalık (%)	
KOAH	4 (18,1)
KOAH+Diğer ek hastalıklar	14 (63.6)
Sigara (%)	
Aktif içici+bırakmış	9 (40)
Pasif içici	2 (9.1)
İçmemiş	11 (50)

* Diğer ek hastalıklar: Diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı

PE teşhisi konan hastalarımızın yakınmalarının süresi en az 1 gün en fazla 120 gündü. Dokuz hastada (%41.9) herhangi bir risk faktörü yoktu. 13 hastada (%59.1) immobilizasyon, geçirilmiş ortopedik cerrahi, antitrombin III eksikliği gibi edinsel ve/veya kalıtsal risk faktörlerinden en az biri mevcuttu. P/A akciğer grafisi sadece 4 hastada (%18.2) normaldi. Onsekiz hastada (%81.8) P/A akciğer grafisinde bir veya daha fazla anormallik vardı. Bunlar kalp toraks indeksinde artma, alt zonlarda lineer dansite artışı, pulmoner konus belirginleşmesi, plevra tabanlı konsolide alan, hemidiyafragma yüksekliği, sinüs küntlüğü, hiluslarda tek taraflı veya bilateral dolgunluk şeklindeydi.

Yirmi iki hastanın 15'ine (%68.2) V/Q sintigrafisi çekildi. V/Q sintigrafisi çekilen bu 15 hastanın 9'unda (%60) sonuç yüksek olasılıklı pulmoner emboli olarak raporlandı, 22 hastanın 20'sine (%90) bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

çekildi. 10 hastada (%50) sağ ve/veya sol ana pulmoner arterde, 10 hastada (%50) segment dallarında trombus vardı.

Onbir hastada (%50) Doppler USG'de alt ekstremitelerde trombus mevcuttu.

Hastaların %59.1'inde EKG anormalliği gözlemlendi. EKG anormallikleri; sinüs taşikardisi, sağ dal bloğu, nonspesifik ST-T anormalliği, S₁Q₃T₃ paterni, p pulmonale ve sağ eksen sapması şeklindeydi. Yirmibir hastaya EKO uygulandı. Bunlardan sadece 5 hasta (%23.8) normal EKO bulgularına sahipti. Hastalarda EKO bulguları; pulmoner hipertansiyon, triküspit yetmezliği, sağ kalp boşluklarında genişleme ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu olarak saptandı.

Bütün hastalara AKG analizi yapıldı. Oniki hastada (%54) pH 7.42'nin üzerinde, 17 hastada (%77.3) PaCO₂ 35 mmHg'nin altındaydı, 11 hastada (%50) PO₂ 60 mmHg'nin altındaydı, 14 hastada (73.6) oksijen saturasyonu %88'in üzerindeydi.

Hastalarımızın ortalama Hb düzeyi 12.8±0.4 gr/dL, en düşük beyaz küre sayısı 4900/mm³, en yüksek beyaz küre sayısı 19800/mm³'tü. Tablo 16'da PE'li hastaların hastalıkları ile ilgili özellikleri gösterilmiştir.

PE teşhisi konan hastalarımıza (n=21) DMAH başlandığı gün birinci diffüzyon testi (Hep1) yapıldı. Birinci gün yapılan diffüzyon testlerinin ortalaması %81.8±5.9'du. İki gün sonra hastaya varfarin başlandı. Yapılan diffüzyon testi (V1) ortalaması (n=14) %89.1±10.9'du. INR 2-3 arasında iken uygulanan diffüzyon testi (V2) ortalaması (n=16) %83.6±6.1'di. Hastalarımız INR düzeyi ayarlandıktan sonra taburcu edildi. Aralıklı olarak varfarin dozunun ayarlanması için kontrole çağırıldı. Üçüncü ayın sonunda INR 2-3 arasında iken bakılan diffüzyon testi (V3) ortalaması (n=14) %101.7±5.1, 6. ayda bakılan diffüzyon testi (V6) ortalaması ise (n=22) %94.9±4.2 olarak tespit edildi. Tedavilerinin 3. ayında 8 hastaya çeşitli nedenlerle diffüzyon testi yapılamamıştı. Bu nedenlerden bazıları hastanın kontrole gelmemiş olması veya o dönemde diffüzyon cihazıyla ilgili teknik sorunların olmasıydı. Tablo 17'de hastaların tedavi öncesi ve varfarin tedavisi sonrası diffüzyon testi sonuçlarının beklenenin yüzdesi (%) olarak ortalamaları gösterilmiştir.

Tablo 16: PE'li hastaların hastalıkları ile ilgili özellikleri

Belirtilerin süresi (gün) (Ort±SEM)	17.5±5.4
Risk faktörü olan hasta (%)	13 (59.1)
PA akciğer grafisi bulgusu olan (%)	18 (81.8)
V/Q sintigrafisi (n=15)	
Yüksek olasılık (%)	9 (60)
Orta olasılık (%)	5 (33.3)
Düşük olasılık (%)	1 (6.7)
BT pulmoner anjiyografi (+) (n=20)	
Ana pulmoner arter (%)	10 (50)
Segment (%)	10 (50)
Doppler USG'de DVT(+) (%)	11 (50)
EKG anormalliği (%)	13 (59.1)
EKO bulgusu (n=21)	
Normal (%)	5 (23.8)
PHT (%)	9 (42.9)
Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (%)	4 (13.6)
AKG (n=22)	
pH: 7.42 üzerinde (%)	12 (54.5)
pO ₂ : 60 mmHg'nın altında (%)	11 (50)
pCO ₂ : 35 mmHg'nın altında (%)	17 (77.3)
SaO ₂ : % 88'in altında (%)	8 (36.4)
Hb (Ort±SEM)	12.8±0.4
Beyazküre (Ort±SEM) (/mm³)	11100±950

Tablo 17: Hastaların tedavi öncesi ve varfarin tedavisi sonrası DL_{CO} değerlerinin ortalamaları

	Hep1 (n=21)	V1 (n=14)	V2 (n=16)	V3 (n=14)	V6 (n=22)
DL_{CO} (%)	81.8±5.9	89.1±10.9	83.6±6.1	101.7±5.1	94.9±4.2

Heparin başlandığında 11 hastanın (%50) DL_{CO}'su %80 ve altındaydı. Varfarin başlandığında 8 hastanın (%57.1) DL_{CO}'su %80'nin üzerindeydi. INR düzeyi 2-3 arasında iken 8 hastanın (%50), tedavinin 3. ayında 2 hastanın (%14.3), tedavinin 6. ayında 4 hastanın (18.2) DL_{CO} yüzdesi %80 ve altındaydı. Tablo 18'de DL_{CO} %80'in altında ve üzerinde olan hastaların dağılımı görülmektedir.

Tablo 18: DL_{CO} %80'in altında ve üstünde olan hastaların dağılımı

	Hep1 (%) (n=21)	V1 (%) (n=14)	V2 (%) (n=16)	V3 (%) (n=14)	V6 (%) (n=22)
DL_{CO} ≤ %80	11 (50)	6 (42.9)	8 (50)	2 (14.3)	4 (18.2)
DL_{CO} > %80	11 (50)	8 (67.1)	8 (50)	12 (85.7)	18 (81.8)

Heparin başlandığında ölçülen DL_{CO} değeri ile varfarin başlandığında, INR 2-3 arasında olduğunda ve tedavinin 3. ayındaki DL_{CO} yüzdeleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Ancak heparin başlangıcı ile 6. ayda bakılan DL_{CO} ölçümü arasındaki fark anlamlıydı (p=0.013).

Heparin başlandığında DL_{CO} ile varfarin başlandığında, INR 2-3 arasında olduğunda ve tedavinin 3. ayındaki DL_{CO} ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

BTPA bulgularına göre ana pulmoner arter ve segmental trombüsü olan hastaların varfarin tedavisinin 6. ayındaki DL_{CO} ortalamaları arasında fark yoktu. DL_{CO} yüzdesi %80 ve altında olanlarla üstünde olan hastalar karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmadı (p>0.05). Heparin başlandığında DL_{CO} değeri %80'in altında ve üstünde olan hastaların BTPA bulgularına göre karşılaştırılması Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Heparin başlangıcındaki DL_{CO} değeri %80'in altında ve üstünde olan hastaların BTPA bulgularına göre karşılaştırılması

BTPA (%)	DL_{CO} ≤ %80	DL_{CO} > %80	p
Ana pulmoner arterde trombüs	8 (72.7)	3 (27.3)	p>0.05
Segmental trombüs	3 (27.3)	8 (72.7)	p>0.05

BTPA bulgularına göre, ana pulmoner arter trombozu olan hastalar ile segmental trombozu olan hastaların ortalama DL_{CO} değerleri karşılaştırıldığında ana pulmoner arter trombozu olan hastalarda daha düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). BTPA bulgularına göre ana pulmoner arter trombozu ve segmental trombozlu hastaların ortalama DL_{CO} değerlerinin karşılaştırılması Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20: BTPA bulgularına göre ana pulmoner arter trombozu ve segmental trombozlu hastaların ortalama DL_{CO} yüzde değerleri

	DL _{CO} (%)		
	Ana pulmoner arter trombozu olanlar (n=11)	Segmental trombozu olanlar (n=10)	p
Hep1 (n=21)	73.8±6.9	90.5±9.4	>0.05
V1 (n=14)	n=8 77.3±13.1	n=6 104.8±11.8	>0.05
V2 (n=16)	n=10 89.3±7.0	n=6 74.1±11.2	>0.05
V3 (n=14)	n=8 98.3±6.9	n=6 106.3±7.6	>0.05
V6 (n=22)	n=11 93.7±6.1	n=11 96.1±6.1	>0.05

Tablo 21: Varfarin tedavisi öncesi ve sonrasında DL_{CO} (%)’deki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

	DL _{CO} (%)			
	Hep1-V1	Hep1-V2	Hep1-V3	Hep1-V6
p*	>0.05	>0.05	>0.05	0.008

*p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı

Erkeklerde DL_{CO} ölçümü Hep1 ve V6 düzeyleri sırasıyla 70.1±5.5 ve 88.1±6.1’di. Kadınlarda 92.4±9.2 ve 100.6±5.5’ti. Erkeklerde her 2 ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.007).

Tablo 21’de de görüldüğü gibi pulmoner embolili hastalara varfarin başlangıcından itibaren DL_{CO} değeri progresif olarak yükselmekte ve varfarin tedavisinin 6. ayında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmaktadır

TARTIŞMA

Pulmoner emboli görece sık karşılaşılan acil bir durumdur. Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması, yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşlü sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilir. PE tanısının konması güçtür ve özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için gözden kaçabilir. Buna karşılık, erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle, erken tanı konması çok önemlidir. Klinik tabloya göre, başlangıç tedavisi esas olarak ya tıkanmış pulmoner arterlerden akımın yeniden sağlanarak yaşamın kurtarılmasını ya da ölümcül olabilen erken yinelemelerin önlenmesini hedefler. Hem başlangıç tedavisi hem de ikincil önleme için gereken uzun süreli antikoagülasyon tedavi öncesinde uygun biçimde geçerliliği kanıtlanmış bir yöntemle her hasta için tanı doğrulanmalıdır (78).

Her ne kadar PE'ye neden olabilecekler arasındaki bazı faktörler kadınlara özgü olsa da literatürde kadınlarda PE'nin daha sık görüldüğünü bildiren yayın yoktur. Miniati ve ark. erkek cinsiyetin PE riskini arttıran on etmeden biri olduğunu bildirmişlerdir (79). Kuroki ve ark. PE şüphesi ile BT pulmoner anjiyografi yapılan 631 hastada PE bulunma sıklığının yaş ve cinsiyetten etkilenmediğini göstermişlerdir (80). Bizim çalışmamızda PE tanısı konulan hastaların % 55.5'i kadın, % 45.5'i erkek ve yaş ortalaması 58.3 ± 3.6 yıldır. Erkeklerde DMAH başlangıcında bakılan DL_{CO} ölçümü ile varfarin tedavisinin 6. ayında bakılan DL_{CO} ölçümünü karşılaştırıldığımızda anlamlı bir yükselme saptadık.

Fennerty ve ark. 14 pulmoner embolili hastada DL_{CO} ve bunun alt bölümleri olan membran diffüzyon kapasitesi (Dm) ve kapiller kan hacmini (Vc) ölçmüşler ve 14 sağlıklı birey ile karşılaştırmışlardır (5). Bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi bütün hastaların tanıları submasif ve nonmasif pulmoner emboli olarak belirlenmiştir. Hastaların hiçbirisinde şok tablosu saptanmamıştır. Hastalara 12 haftalık antikoagülan tedavi uygulanmış ve üç ay sonra ölçümler tekrarlanmıştır. Başlangıçta ortalama DL_{CO} değeri $\%69.2 \pm 19.1$ olarak saptanmıştır. Ortalama alveoler volüm (VA) 3.58 ± 0.92 L, ortalama Dm 32.3 ± 19.0 mL/dk/mmHg, ortalama Vc 47.1 ± 10.2 mL bulunmuştur. Üç ay sonraki kontrolde ortalama DL_{CO} değeri $\%78 \pm 16$, ortalama VA 4.16 ± 0.82 L, ortalama Dm 38.5 ± 13.5 mL/dk/mmHg, ortalama Vc 41.4 ± 10.1 mL olarak değerlendirilmiştir. Ondört hastada 3 ay sonra tekrarlanan ölçümlerde ortalama DL_{CO} değerinde, alveoler volümde ve membran diffüzyon kapasitesinde anlamlı ($p < 0.05$) bir yükselme görülmüştür. Kapiller kan volümünde ise ilk ölçüm ve 3 ay sonraki ölçüm arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Fennerty ve ark. çalışmalarında, pulmoner embolili hastalarda DLco'daki yükselmenin Vc'den ziyade VA'deki düzelmeden kaynaklandığı sonucuna varmışlardır. İlk ölçümlerdeki ortalama VA düşüklüğü atelektazi ve muhtemel bronkokonstrüksiyona bağlanmıştır. Bu çalışmada altta yatan defektin antikoagülanlarla geri dönüşlü olacağı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda mevcut olan 22 pulmoner embolili hastanın tanı anında ortalama DL_{CO} değeri %81.9±5.9'du. Bu ölçüm pulmoner emboli teşhisi koyulup düşük molekül ağırlıklı heparin başlandığı dönemde yapılmıştır. Antikoagülan tedavinin üçüncü ayında ortalama DL_{CO} değeri %101.7±5.1 olarak saptanmıştır. Tedavinin 3. ayında, heparin başlangıcına göre bakılan ortalama DL_{CO} değeri yükselmiş, fakat bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Fennerty ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında bizim sonucumuzun istatistiksel olarak anlamsız çıkmasının sebebinin tedavinin 3. ayında 22 hastanın ancak 14'ünde diffüzyon testinin yapılabilmesine bağlı olabileceğini düşündük. Tedavilerinin 3. ayında 8 hastaya çeşitli nedenlerle diffüzyon testi yapılamamıştı. Bu nedenlerden bazıları hastanın kontrole gelmemiş olması veya o dönemde diffüzyon cihazıyla ilgili teknik sorunların olmasıydı. Yine çalışmamızda hastaların tedavilerinin 6. ayında bakılan ortalama DL_{CO} değeri %94.9±4.2 olarak gözlendi. Başlangıç ortalama DL_{CO} değerine göre 6. ayda bakılan ortalama DL_{CO} değeri istatistiksel olarak anlamlı (p=0.008) düzeyde yükselmişti. Bu artışın sadece varfarin tedavisine bağlanabilmesi için hiç tedavi almamış ya da 6 ay boyunca sürekli DMAH kullanmış eşit sayıda hastayla karşılaştırılması gerekmektedir. Ancak pulmoner emboli tanısı olan hastaya tedavi verilmemesi etik olmadığından bu kontrol grubu oluşturulamamıştır. Uzun dönem tedavi için DMAH alan hasta sayısı çok sınırlı olduğundan bu hasta grubuyla da karşılaştırma yapılamamıştır.

Wimalaratna ve ark., pulmoner emboli tanısı konulan 20 hastada arter kan kazı (AKG), solunum fonksiyon testleri, DL_{CO} ölçümü yapmışlardır. Hastalarının FEV1, FVC ve AKG ölçümlerindeki değişimlerin çok tutarsız olduğunu saptamışlardır. Tüm hastaların DL_{CO} değerleri tutarlı bir şekilde %80'in altında bulunmuş, 20 hastanın 6'sının akciğer grafisi bulgusu anormal olarak değerlendirilmiştir. Hastalara antikoagülan tedavi başlanmış ve 3 yıl boyunca izlenmişlerdir. Yirmi hastanın 9'u çalışmaya devam etmemiş, kalan 11 hastanın sadece 3'ünde 3 yıl sonunda DL_{CO} değeri %80'nin üzerine çıkmıştır. Sekiz hastada DL_{CO} düşüklüğü 3 yıl sonunda bir miktar düzelmekle birlikte yine %80'in altında seyretmiştir. Devam eden bu DL_{CO}

düşüklüğü yazarlar tarafından açıklanamamıştır (6). Bizim çalışmamızda 22 hastanın 12 (%50)'sinde DL_{CO} ölçümü %80'nin altında saptadık. Tedavinin 6. ayında 22 hastanın sadece 4 (18.2)'ünde DL_{CO} ölçümü %80'in altında saptadık.

Bernstein ve ark. 29 kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu (KTEPH) hastada, pulmoner tromboendarterektomi öncesi ve operasyondan ortalama 3 hafta sonra ortalama DL_{CO} değeri, V_c ve D_m 'yi karşılaştırmışlardır. Tromboendarterektomi öncesi DL_{CO} ortalaması 69 ± 13 iken tromboendarterektomi sonrası 56 ± 8 'e gerilemiştir. Ortalama pulmoner arter basıncı, kardiyak output ve pulmoner vasküler direncin operasyondan sonra istatistiksel olarak anlamlı oranda düştüğü saptanmıştır. Ortalama D_m operasyon öncesi 58 ± 3.5 'den operasyon sonrası 42 ± 2 'ye, ortalama V_c ise 68 ± 3.2 den 64 ± 3.7 'ye, VA ortalaması %84'den %68'e gerilemiştir. Pulmoner tromboendarterektomi öncesi ve sonrası KTEPH'li hastalarda gözlenen düşük DL_{CO} 'nun temel olarak azalmış D_m tarafından oluşturulduğu, düşük V_c 'nin DL_{CO} azalmasına katkısının daha az olduğu sonucuna varılmıştır. Tromboendarterektomi sonrası devam eden DL_{CO} düşüklüğünün mekanizmalarının net olmadığı, postoperatif dönemde kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun neden olduğu pulmoner mikrosirkülasyondaki patofizyolojik değişikliklerin yansımaları olacağı sonucuna varılmıştır (7). Bizim çalışmamızda 9 (%42.9) hastamızda EKO'da pulmoner hipertansiyon mevcuttu. Sadece 5 (%23.8) hastamızın EKO bulgusu normaldi.

Çalışmamızda ana pulmoner arterlerden herhangi birisinde ve segmental dallarda trombüsü olan hastalar olmak üzere olgular iki gruba ayrıldığında, heparin başlangıcından itibaren bakılan DL_{CO} ortalamaları arasında fark yoktu. Bu bulgu bize embolinin anatomik yerleşimi ile DL_{CO} arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Literatürde bu konuda veriye ulaşılamadığından karşılaştırma yapılamamıştır

Harris ve arkadaşları, pulmoner vasküler yatağın bir kısmının tıkanmasından sonra, nitrik oksit diffüzyon kapasitesinin (DL_{NO}), karbonmonoksit diffüzyon kapasitesine (DL_{CO}) bölünmesi ile elde edilen oranın değişip değişmeyeceğini araştırmışlardır. Çalışmaya 14 koyun alınmış, koyunlara anestezi uygulanmış ve mekanik ventilatöre bağlanmışlardır. Dört koyun $\{FiO_2=0.21\}$ ($BO_{0.21}$), 6 koyun $\{FiO_2=1.0\}$ mekanik ventilatör ile solutulurken balon şişirilmesi ($BO_{1.0}$) ile pulmoner arterin tıkanmasından önce ve sonra DL_{CO} ile DL_{NO} ölçümü yapılmıştır. Dört koyun $\{FiO_2=1.0\}$ mekanik ventilatör ile solutulurken otolog pıhtı embolisi ($AC_{1.0}$) ile pulmoner arterin tıkanmasından önce ve sonra DL_{CO} ve DL_{NO} ölçümü yapılmış,

DL_{NO} / DL_{CO} oranı $BO_{0.21}$ 'de obstrüksiyondan sonra 3.14 ± 0.22 'den 3.98 ± 0.38 'e, $BO_{1.0}$ 'de 4.76 ± 0.41 'den 6.42 ± 0.82 'ye çıkmıştır. $AC_{1.0}$ obstrüksiyondan sonra 7.55 ± 2.09 'den 11.6 ± 2.61 'e çıkmıştır. DL_{NO} / DL_{CO} oranı, FiO_2 ve obstrüksiyon mekanizmasından bağımsız olarak pulmoner arterin tıkanmasından sonra yükselmiştir. DL_{NO} / DL_{CO} oranındaki artış tıkanma sonrasında DL_{CO} 'da DL_{NO} 'ya göre daha fazla azalma oluşmasına bağlanmıştır (81). Bizim çalışmamızda DL_{NO} ölçümü teknik nedenlerden dolayı yapılamamıştır. Ancak Harris ve arkadaşlarının çalışmasıyla uygun olarak her hangi bir nedenle pulmoner arter obstrüksiyonu geliştiğinde DL_{CO} ölçümü düşmektedir.

Fennerty ve arkadaşlarının çalışmasında 3 ay sonra bakılan ortalama DL_{CO} değeri %9 oranında (%69'dan %78'e) yükselmiştir (5). Çalışmamızda söz konusu çalışmadan farklı olarak tanı anında ölçülen DL_{CO} ortalaması %80'in üzerindeydi. Bu çalışma ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da 6 ay sonra bakılan ortalama DL_{CO} değeri %13 oranında (%82'den %95'e) artmıştı. Bu sonuç bize antikoagülan tedavinin pulmoner embolili hastalarda DL_{CO} değerini yükselttiğini düşündürmüştür.

Wimalaratna ve arkadaşlarının çalışmasında pulmoner embolide DL_{CO} düşüklüğü saptanmış, DL_{CO} düşüklüğünün 3. yılın sonunda da azalmakla bile devam ettiği bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda 6. ayın sonunda ortalama DL_{CO} değeri %93'e çıkmıştır. Çalışmamızda varfarin tedavisi 6. ayda kesildiğinden ve çalışma planımız 6 aylık olduğundan dolayı 3. yılın sonunda DL_{CO} değerine bakılmamıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Akut pulmoner embolide akciğer diffüzyon kapasitesi düşmektedir. Hastalarımızın 4'ünde tedavinin 6. ayında DL_{CO} düzeyinin hala %80'in altında altında kalmaya devam ettiği gözlenmiştir. PE'de DL_{CO} düşüklüğünün ne kadar devam ettiğini anlamak için daha uzun süreli izlem çalışmaları yapılabilir.
2. Antikoagülan tedaviden 6 ay sonra pulmoner embolili hastalarda karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi yükselmektedir. Ancak bu artışın sadece Varfarin tedavisine bağlanabilmesi için hiç tedavi almamış ya da 6 ay boyunca sürekli DMAH kullanmış eşit sayıda hastayla karşılaştırılması gerekmektedir. Ancak pulmoner emboli tanısı olan hastaya tedavi verilmemesi etik olmadığından bu kontrol grubu oluşturulamamıştır. Uzun dönem tedavide DMAH alan hasta sayısı çok sınırlı olduğundan bu hasta grubuyla da karşılaştırma yapılamamıştır.
3. Varfarin tedavisi ile ilk dozdan itibaren bu yükseliş gözlenmektedir. Başlangıç DL_{CO} ölçümüyle 6. aydan önce yapılan ölçümler arasında istatistiksel fark olmaması olgu sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.
4. DL_{CO} düzeyi %80'in üzerinde ise bu değer pulmoner emboliyi ekarte ettirmez. Hastalarımızın %50'sinde başlangıçta DL_{CO} ölçümü %80'in üzerinde idi.
5. Açıklanamayan dispnesi, göğüs ağrısı olan hastalarda eğer herhangi bir şekilde bakılan DL_{CO} değeri de düşük bulunursa mutlaka ayırıcı tanıda pulmoner emboli de düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ascari E, Siragusa S, Piovella F. The epidemiology of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Haematologica* 1995; 80: 36-41.
2. Bounameaux H, de Moellose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost* 1994; 71: 1-6.
3. Perrier A. Noninvasive Diagnosis of pulmonary embolism. *Haematologica* 1997; 82: 328-31.
4. İliçin S, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Akciğer embolizmi. Güneş kitabevi, İstanbul 2003; 2: 815-822.
5. AG Fennerty, KA Gunawardena, AP Smith. The transfer factor and its subdivisions in patients with pulmonary emboli. *Eur Respir J* 1988; 1: 98-101.
6. Wimalaratna HS, Farrell J, Lee HY. Measurement of diffusing capacity in pulmonary embolism. *Respir Med* 1989; 83: 481-485.
7. Bernstein RJ, Ford RL, Clausen JL, Moser KM. Membrane diffusion and capillary blood volume in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 1430-1436.
8. Steenhuis LH, Groen HJM, Koeeter GH. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 16: 276-281.
9. Şahin A. Venöz tromboembolizm tanı ve tedavi. Ed: Kaya A. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2005; 15-28.
10. Clinical Policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism. *Annals of Emergency Medicine*. 2003; 41: 257-270.
11. 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: 470-483.
12. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapezynski JS (eds.), *Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide* (5th ed). New York. McGraw-Hill Co. 2000; 396-401.

13. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 941-51.
14. Fied CF. Venous thrombosis and pulmonary embolism. In: *Emergency Medicine Concepts and Clinical Practise.* Rosen P (edit). Mosby. 5th edit. New York: 1210.
15. Gözü RO. Pulmoner tromboembolide predispozan faktörler. Ed: Metintaş M. *Pulmoner Tromboemboli.* Anadolu Solunum Derneği Toraks Yayınları, Eskişehir 2001; 17-20.
16. Lopez JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. *Am Soc Hematol Educ Program.* 2004; 439-56.
17. Kroegel C, Reissig A. Principal mechanisms underlying venous thromboembolism: Epidemiology, Risk Factors, Pathophysiology and Pathogenesis. *Respiration* 2003; 70: 7-30.
18. James ED. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? *Chest* 2002; 122: 1440–156.
19. Greengard JS, Eichinger S, Griffin JH, et al. Brief reports variability of thrombosis among homozygous siblings with resistance to activated protein C due to an arg-gln mutation in the gene factor V. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1559–62.
20. Arseven O. Venöz tromboembolizm. *Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler.* Ed: Özlü T. Ankara 2008; 341-356.
21. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet.* 2004; 363: 295-305.
22. Goldhaber SZ, Elliot GC. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation.* 2003; 108: 2726-2729.
23. Fedullo FP. Pulmonary thromboembolism. In: Murray JF, Nadel JA, (eds). *Textbook of Respiratory Medicine.* (3rd ed). Philadelphia. WB Saunders Co. 2000; 1503-1533.
24. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995; 107: 10-17.
25. Seaton D, Seaton A. Pulmonary Embolism. *Crafton and Douglas's Respiratory Diseases* 2nd ed. Blackwell Scientific Publications 2000; 718-747.

26. 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.
27. Senior RM. Pulmonary Embolism. IN Wyngaarden JB, Smith HL, Bennett JC (eds): *Cecil Textbook of Medicine* (19th ed). Philadelphia. WB. Saunders Company. 1992; 421-429.
28. Jandik J, Endrys J, Rehulove E, et al. Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1067-1083.
29. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Thrombosis and thromboembolism. *Diagnosis of Disease of the Chest* 4th ed. WB Saunders Co. 1999; 1773-1843.
30. Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli 3.baskı ASD Toraks Yayınları Kitap no:02, 2001; 65-72.
31. Arseven O. Pulmoner Tromboembolide klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Ed. Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli. Anadolu Solunum Derneği Toraks Yayınları, Eskişehir 2001; 95-105.
32. Şahin A. Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavi. ed: Kaya A. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2005; 63-68.
33. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism emergency ward: a simple scpre. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 92-7.
34. Fudello PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl Med* 2003; 349: 1247-56.
35. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. *New Eng J Med.*1998;595:93-104
36. Kleine J, Johns K, Colucciella S, Israel E. New diagnosis test for pulmonary embolism. *Annals of Emergency Medicine* 2000; 30: 168-77.
37. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest.* 1996; 109: 78-81.
38. Savaş İ. Pulmoner tromboemboli Ed: Kaya A. Göğüs Hastalıkları, 2009; 369-376.
39. Şahin A. Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavi. ed: Kaya A. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2005; 75-95

40. Swensen SJ, Sheedy PF, Ryu JH, et al. Outcomes after withholding anticoagulation from patients with suspected acute pulmonary embolism and negative computed tomographic findings: a cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77: 130–138.
41. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753–2759.
42. Blachere H, Latrabe V, Montaudon M, et al. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *Am J Roetgenol* 2000; 174: 1041–1047.
43. ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. *Chest* 1996; 109: 233-237.
44. Topson VF. Pulmonary Embolism. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds), *Hurst's The Heart* (10th ed). Vol. 2. New York. McGraw-Hill Co. 2001; 1625-1643.
45. Perrier A. Evidence based diagnostic algorithms for pulmonary embolism: Why are they necessary? In: Demedts M, Deleroix M (eds). *Pulmonary Vascular Pathology: a clinical Update*. ERS Monograph. Volum 9. 2004: 165-176.
46. Rocha AT, Tapson VF. Venous thromboembolism in intensive care patients. *Clin Chest Med* 2003; 24: 103-122.
47. Arseven O, Sevinç C. Pulmonertromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşı raporu Ed: Saryal S. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: 19-23
48. Snow V, Qaseem A, Barry P, et al. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the *American College of Chest Physicians and the American Academy of Family Physicians*. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 204-210.
49. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *N Eng J Med* 2008; 359; 2804-2813.
50. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a Standard care nomogram: A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-881.

51. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191-202.
52. Uras F, Uras AR. Protrombinin dünü-bugünü. IV. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjioloji Kongresi Kitabı, Ed. Ulutin ON. May Matbaacılık Ltd. İstanbul 2003; 85-95
53. Crowther MA. Oral direct thrombin inhibitors. In: New therapeutic agents in thrombosis and thrombolysis, eds: Sasahara AA, Loscalzo J, II. edition, Marcel Dekker Inc. New York. 2003; 265-271
54. Torn M, Van Der Rosendaal FR. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy: effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 668-673.
55. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antiyhmrotbotic therapy. *BMJ* 2002; 325: 828-831.
56. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1018-1023.
57. Girard P, Stern JB, Parent F. Medical literature and vena cava filters: so far so weak. *Chest* 2002; 122: 963-7.
58. Simonneau G, Galie N, Rubin L ET AL. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 55-12.
59. Levine DJ. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hipertension: Implications for Respiratory Care. *Respiratory Care*, April 2006, vol:51 no:4.
60. Pengo V, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.
61. Jamieson SW, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1.500 cases. *Ann thorac Surgery* 2003; 76: 1457-1464.
62. Moster KM, Bloor CM, Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685-692.
63. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 255-69.

64. Morrison TA, Auger WR, et al. Parenchymal scarring is associated with restrictive spirometric defects in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 399-403.
65. Auger WR, Kerr KM, Kim NHS, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004; 22: 453-466.
66. Şahin A. Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavi. ed: Kaya A. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2005; 203-212.
67. Lang IM, Bonderman D, Jakowitsch J, Skoro Sajer N, Klepetko W, Kneussl M. In: Chronic thromboemboli pulmonary hypertension: update, Pulmoner Vasküler Pathology, 2004.
68. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-648.
69. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/ interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 63-71.
70. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 594-600.
71. Horstman M, Mertens F, Stam H. Transfer factor for carbon monoxide. In: Gosselink R, Stam H, eds. Lung function testing. European Respiratory Monograph 2005; 10: 127-45.
72. Saryal S. Sounum fonksiyon testleri. Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler. Ed: Özlü T. Ankara 2008; 37-48.
73. Eyüboğlu F. Diffüzyon testi. www.toraks.org.tr. Türk toraks derneği 10. Yıllık kongresi mezuniyet sonrası eğitim kursları. Antalya 2007.
74. ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing. Standardisation of the single breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-725.
75. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): Recommendations for a standard technique-1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2185-2198.
76. Cotes C, Chinn DJ, Quanjer PH, et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusion capacity). European Community for Steel and Coal.

- Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: 41-52.
77. Akın O, Coşkun M. Multidedektör BT anjiyografi: teknik ve klinik uygulamalar *Türk tanısal ve girişimsel radyoloji dergisi* Haziran 2003; cilt 9, sayı 2: 139–145.
78. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144: 157-164.
79. Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 114: 173-179.
80. Kuroki M, Nishino M, Takahashi M, et al. Incidence of pulmonary embolism in younger versus older patients using CT. *J Thorac Imaging*. 2006; 21: 167-171.
81. Harris R, Hadian M, Hess R. Pulmonary Artery Occlusion Increases the Ratio of Diffusing Capacity for Nitric Oxide to Carbon Monoxide in Prone Sheep. *Chest* 2004; 126; 559-565.